中藥研發及品管

中國醫藥大學　中國藥學研究所

謝明村

前言

1. 中藥材真偽與品質之良窳，影響療效甚鉅。
2. 中藥材之品種繁多，同名異物、同物異名之情況相當複雜。
3. 中藥材之品質易受種原、產地、栽培條件、採造時月、炮製加工、及儲藏狀況等因素之影響。
4. 中藥材品質有必要加以規範。

中華中藥典

衛生署中醫藥委員會有鑒於：

1. 為防偽劣中藥材之流佈，並達成中藥材品質一致性、療效確實性及用藥安全性之目標。
2. 對單味藥材訂定法定規範，使中藥材品質能具現代藥材應有之基本規格，俾發揮臨床療效，保障用藥安全。編纂中華中藥典。

（民國93年3月9日公告）

中華中藥典之架構

1. 每一藥材之名稱，定其學名、註其基原、性狀、鑑別、雜質檢查、含量測定、儲藏用法、用途分類、用量及注意事項。

2. 正文收載200 品目。

   附錄收載中藥基準方200 方。

3. 每一藥材有中文名、拉丁名、英文名及學名。

天麻

拉丁名： Gastrodiae Rizoma

英文名： Gastrodia Tuber

學 名： Gastrodia elata Bl.

中華中藥典 — 法定中藥材

1. 法定中藥材，應有嚴謹之法定規格做為品質管制之規範，才能保證中藥品質。
2. 法定規格在規範中藥來源、用部及其應有之品質、純度及鑑別之標準，暨規定中藥有效成分之含量、夾雜物、灰分及溶媒抽提物之含量。

中華中藥典 — 法定中藥材

3. 凡中華中藥典所收載之中藥材（200 種）其製造、買賣及調配以供醫療、保健之用時，所有鑑別試驗、性狀、雜質檢查及含量標準等均應符合中華中藥典之規定。

正品‧偽品

1. 正品：也就是真品，凡符合中華中藥典所收載者，即法定中藥材。
2. 偽品：
   I. 也就是與正品不同科屬，並在化學成分、藥理作用、臨床療效等方面有顯著差異者。

      如紫茉莉根、商陸是天麻的偽品。

正品・偽品

Ⅱ. 或雖然與正品同科屬，但有毒性而不作藥用的品種。

如 繖形科 柴胡 有：

- 柴胡（北柴胡）Bupleurum chinense DC.
  —無毒
- 狹葉柴胡（南柴胡）B. scorzonerifolium Willd.
  —無毒
- 大葉柴胡 B. longiradiatum
  —有毒

中藥材偽品原因

1. 中藥材偽品的存在自古有之

2. 晉・張華 博物誌：卷七載：「杜衡亂細辛」。

   明・李時珍 本草綱目：「桔梗採根造作亂人參」。

3. 中藥材品種混亂的原因：

   1）歷代本草對中藥的原植物來源、型態、性狀、鑑別等之描述，從文字上和簡圖上難予確認，易導致誤解。

中藥材偽品原因

3. 中藥材品種混亂的原因：

2）原有的正品藥材生產不足，供不應求。

3）藥材外觀性狀彼此相似，錯認錯採者。如商陸充人參。

4）大陸幅員遼闊，物種繁多。

5）中藥材越名貴珍品，以偽亂真者越多。

智能增進中藥之開發與研發

中國醫藥大學　中國藥學研究所

謝明村

學習記憶

1. 學習：個體對新經驗或行為之獲得。

2. 記憶：經學習獲得之經驗或行為的保持及再現。

3. 神經可塑性：Sherrington等建立—學習使腦內神經樹突及軸突之連結數目增加，即學習記憶過程對神經具可塑性（Jodar et al. *Jpn J Pharmacol* 1995）

智能障礙

1. WHO報告指出：當老年（65歲以上）人口佔總人口數百分之七時，稱老齡化社會。
2. 癡呆症為老人最常發生疾病，罹患率約百分之五。
3. 癡呆症主要臨床症狀
   1) 近期記憶喪失
   2) 辨識思維能力減低

智能障礙之病因

1. 老化及癡呆症
2. Parkinson’s disease
3. 糖尿病

- 造成神經病變及神經傳導變慢，降低神經可塑性
- 智能障礙將增加社會成本，引發醫藥學家開發智能增進劑（cognitive enhancer）

智能增強劑之作用機制

1. 智能增強劑之定義（Giurgea Actual Pharmacol 1972）
   1) 增強學習記憶作用
   2) 促進大腦半球之連結及資訊儲存作用
   3) 保護大腦及防止腦部缺陷作用
2. 智能增強劑之作用機制（Gouliaev & Senning. *Brain Res Rev* 1994）
   1) 活化腦內神經傳遞物質（Ach）
   2) 活化周邊神經系統
   3) 活化腎上腺機能

益智西藥

- 血管擴張劑及代謝增進劑：Hydergine (麥角鹼)
- 乙醯膽鹼類藥物：Huperzine-A (千層塔)
- Nootropics：Piracetam (銀杏葉)
  - 臨床療效不顯著
  - 有頭痛、嗜睡及精神官能症狀之副作用。

中醫衰老理論

- 中醫『衰老』理論主要在於
  - 『腎衰』
  - 『氣衰』
  - 『血瘀』

中醫衰老用藥

- 老年癡呆症臨床用藥
  - 以溫腎壯陽類中藥為主
    - 約佔總體抗衰老藥一半
  - 其次為滋腎養陰、活血化瘀類中藥

益志類中藥

- 神農本草經記載之『益志』類中藥共有22種：
  - 上品14種：石菖蒲、人參、黃連、木香、巴戟天、杜仲、赤芝、遠志、龍膽等。
  - 中品7種：通草、淫羊藿、鹿茸等。
  - 下品1種：浪蕩子。
- 本草綱目更添加了數種中藥如：天麻、薯蕷、香附、何首烏等；刪除了浪蕩子。

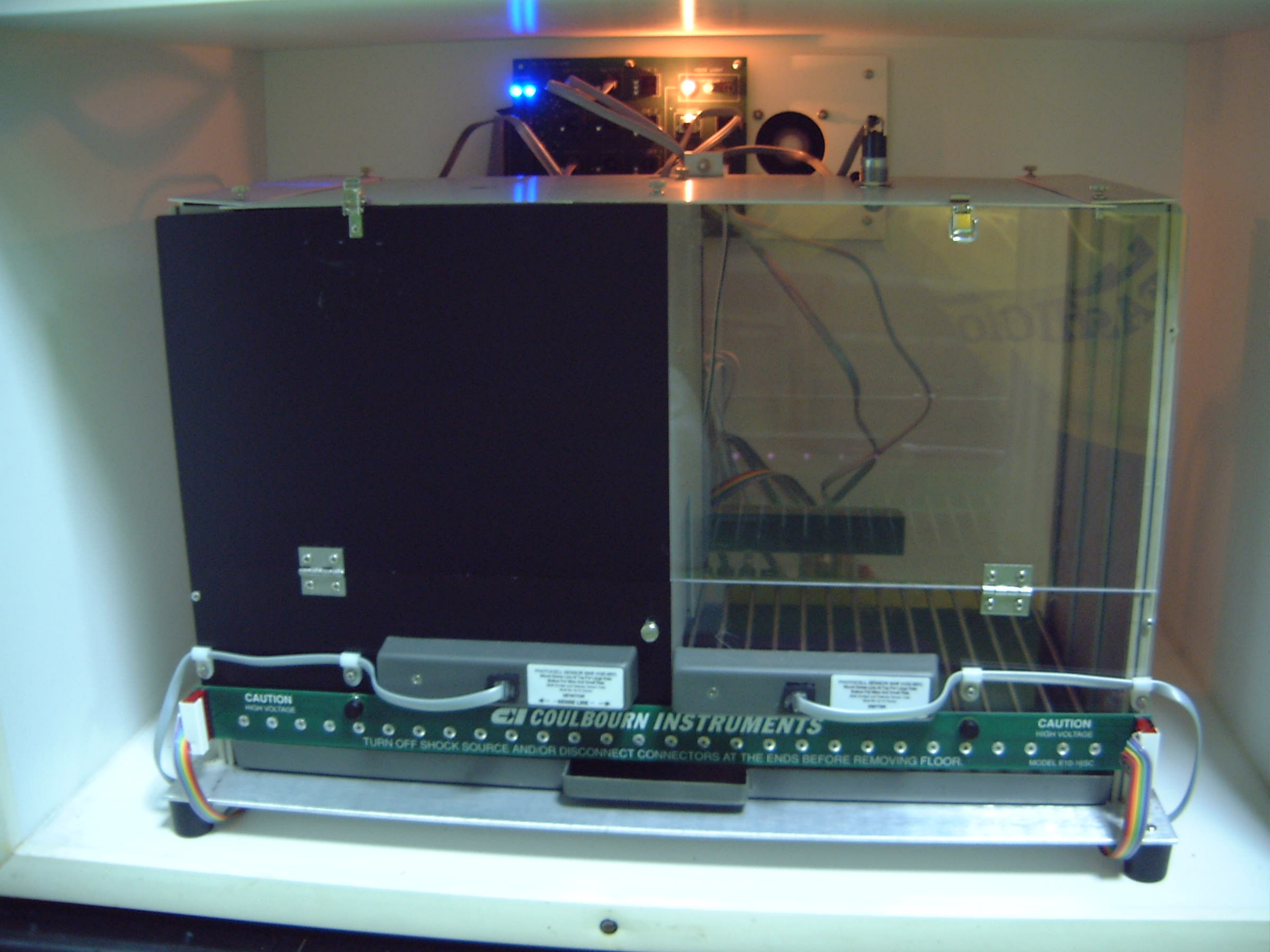
學習記憶動物實驗方法

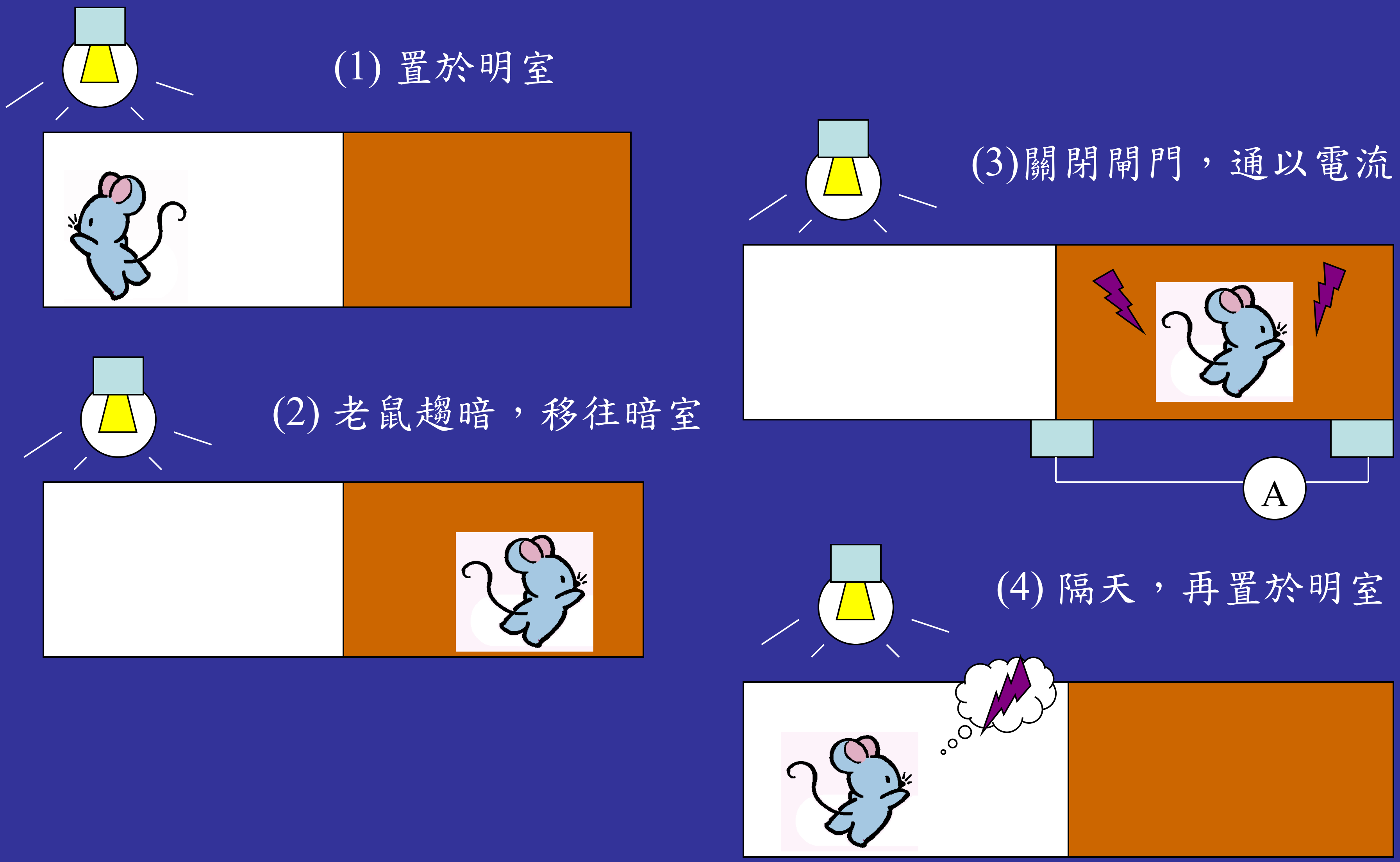
正常動物行為學習模式中，大致可因誘發學習之刺激方式不同，而分成兩大類：懲罰性（punishment）及報償性（reward）；而依此分類所設計之動物實驗模式，有下列三種：

1. 被動迴避學習反應：懲罰性學習模式。
2. 主動迴避反應：懲罰性學習模式。
3. 八臂式放射狀迷宮：報償性學習模式。
4. 水迷宮：空間性學習模式。

被動迴避學習反應

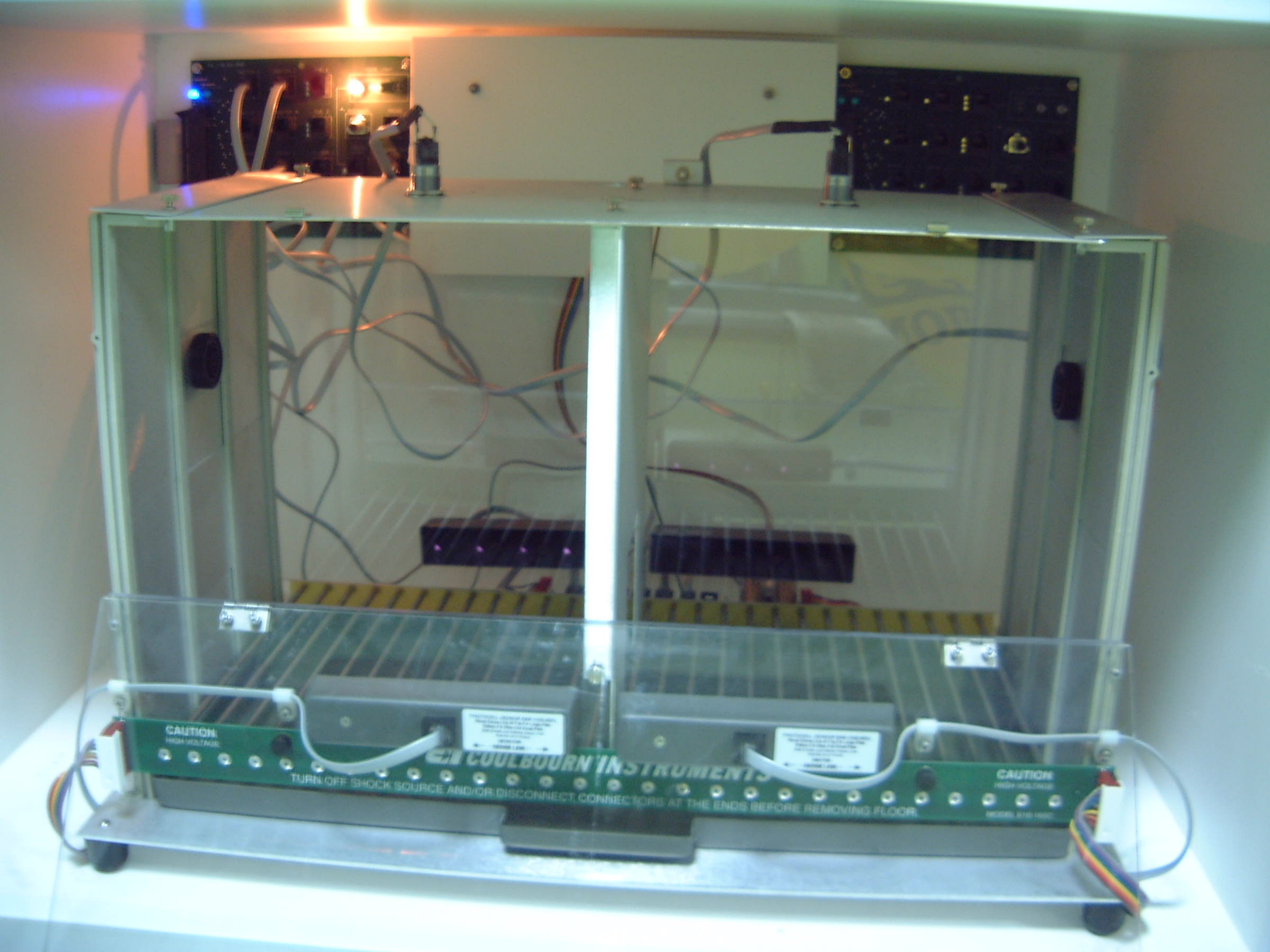
1. 屬於一種懲罰性學習，主要針對近期記憶之研究。
2. 設計明暗兩室，利用大白鼠趨暗習性，在暗室建立一懲罰性刺激，造成大白鼠害怕心理，以此建立之學習行為模式。
3. 本實驗之主要機理與中樞神經及周邊神經均有關。


CAUTION
HIGH VOLTAGE
CI COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

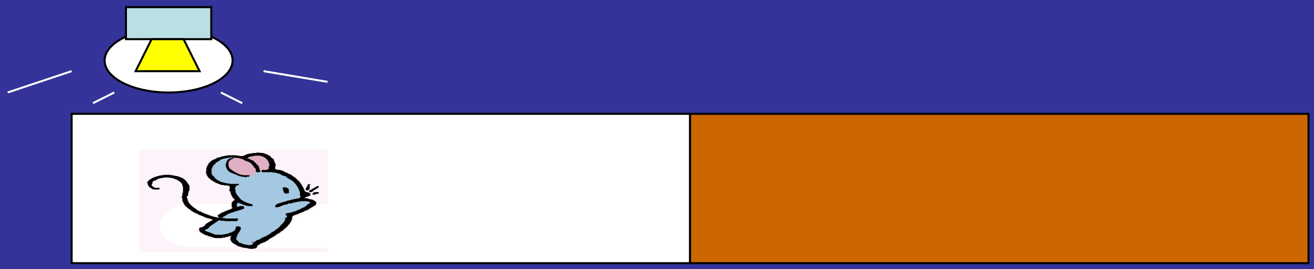

(1) 置於明室
(2) 老鼠趨暗，移往暗室
(3)關閉閘門，通以電流
A
(4) 隔天，再置於明室

主動迴避學習模式

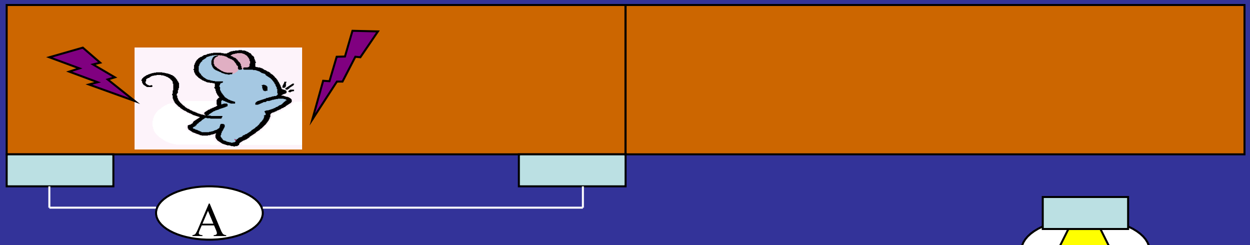
- 利用聲光出現後，即施以電刺激懲罰老鼠，在重複訓練後，以達預期之學習行為（老鼠在聲光出現後即迴避）
- 評估標準
  - 逃避次數與迴避次數
  - 逃避時間與迴避時間


CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

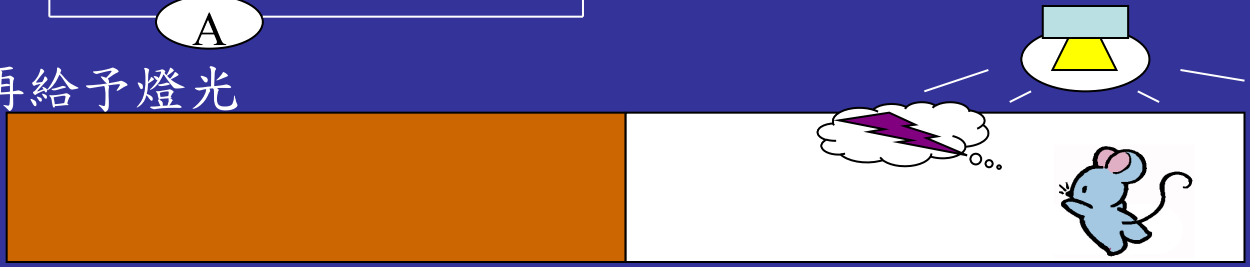
(1) 給予燈光 (conditioned stimuli)



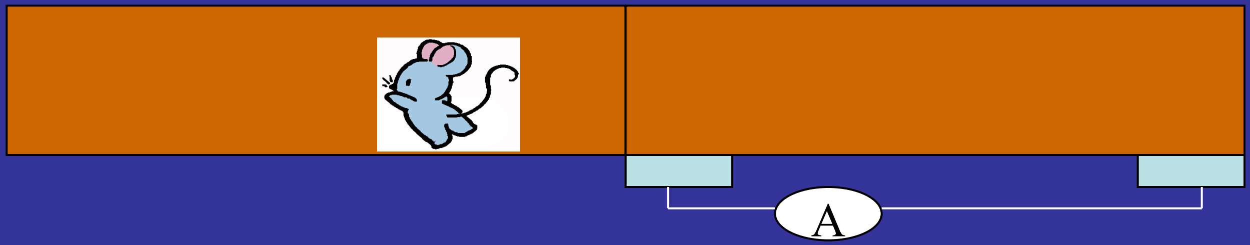
(2) 通以電流 (unconditioned stimuli)，老鼠逃往另一室



(3) 再給予燈光



(4) 老鼠於電流出現前，即迴避至另一室



被動與主動迴避之比較

	被動迴避學習	主動迴避學習
原理	藉懲罰性刺激 抑制本能行為	藉懲罰性刺激 加強行為連結
行為能力	抑制行為	強化行為
機制	週邊暨中樞神經 （Amygdala）系統	週邊暨中樞神經 （Hippocampus & Amygdala）系統

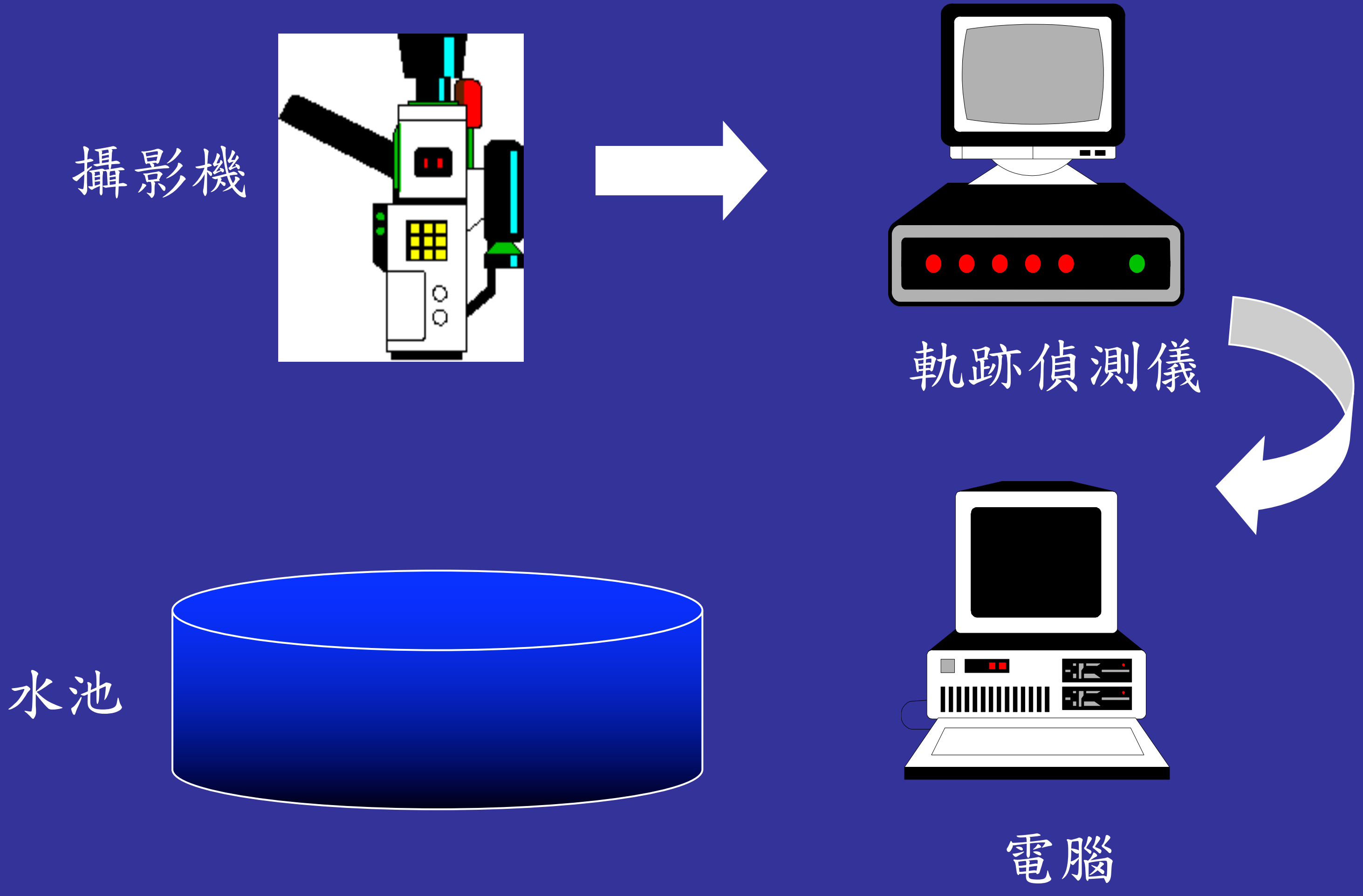
八臂式迷宮

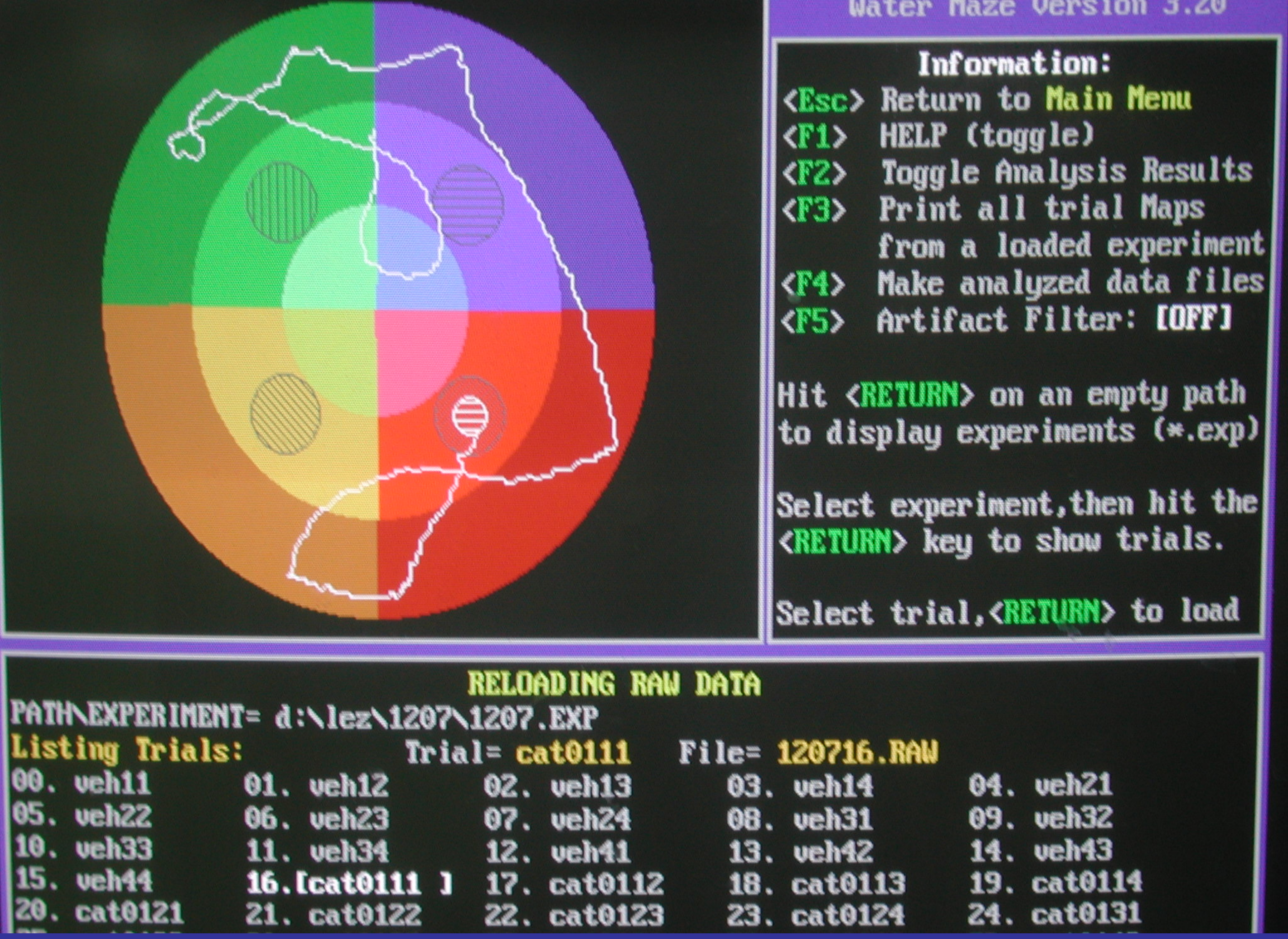
- 利用飲食控制後食物之引誘，使大鼠在八臂選擇以獲取食物之攝食學習行為
- 評估標準
  - 選擇正確臂及錯誤臂次數
  - 完成所花時間

水迷宮（Water maze）

- 空間性學習模式
- 利用不安全情緒，使大鼠在空間性水槽內尋找安全浮板，以獲取安全之學習行為
- 本方法因無相對方位，最為複雜
- 評估標準
  - 游泳路徑
  - 完成所花時間

水迷宮〈Water maze〉




Water Maze Version 3.20
Information:
<Esc> Return to Main Menu
<F1> HELP (toggle)
<F2> Toggle Analysis Results
<F3> Print all trial Maps from a loaded experiment
<F4> Make analyzed data files
<F5> Artifact Filter: [OFF]
Hit <RETURN> on an empty path to display experiments (*.exp)
Select experiment,then hit the <RETURN> key to show trials.
Select trial,<RETURN> to load
RELOADING RAW DATA
PATH\EXPERIMENT= d:\lez\1207\1207.EXP
Listing Trials: Trial= cat0111 File= 120716.RAW
00. veh11 01. veh12 02. veh13 03. veh14 04. veh21
05. veh22 06. veh23 07. veh24 08. veh31 09. veh32
10. veh33 11. veh34 12. veh41 13. veh42 14. veh43
15. veh44 16.[cat0111] 17. cat0112 18. cat0113 19. cat0114
20. cat0121 21. cat0122 22. cat0123 23. cat0124 24. cat0131

學習記憶動物實驗方法

動物模式	被動迴避學習	主動迴避	八臂式迷宮
學習型態	懲罰性	懲罰性	報償性
刺激原	電刺激	電刺激（非條件） +聲光刺激（條件）	食物
評估方式	測定期在明室之滯留時間。	1. 迴避次數及平均時間。 2. 逃避次數及平均時間。	1. 進入食物臂之正確次數。 2. 完全尋獲食物之總時數。
作用機制	中樞（amygdala）之各類神經傳遞物質及周邊神經均有關。	中樞（amygdala & hippocampus）之各類神經傳遞物質及周邊神經均有關。	1. 可區分 reference memory及working memory 2. 與中樞神經及周邊神經均有關。

增強記憶之動物模式

(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)

- 適應期

  訓練前一天，將大鼠置於實驗室兩小時，再置入實驗箱內，待進入暗室後，置留10秒。

增強記憶之動物模式

(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)

- 訓練期

將大鼠置入明室，待進入暗室後，關閉閘門，並於底板通以電流(1 mA，2 sec)，待電刺激10秒後，自暗室取出，歸回飼養籠。

增強記憶之動物模式
(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)

- 測定期

  訓練後24小時，再將大鼠置入明室，記錄大鼠在明室之滯留時間(Step-through latency)。

  明室滯留時間，超過5分鐘時 (300秒)，則稱學習記憶能力正常。

記憶之神經生化機轉

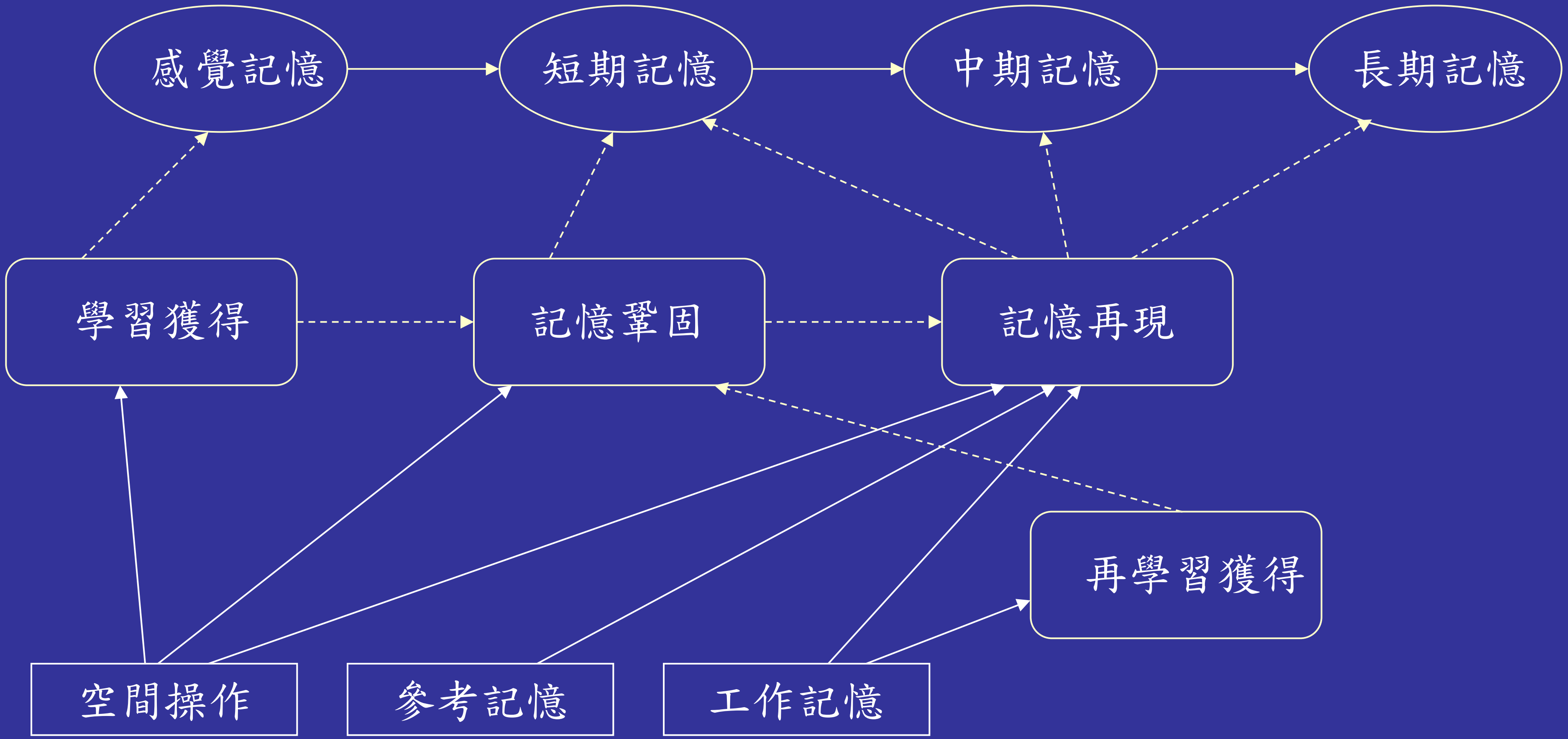
(Jodar & Kaneto, Jpn J Pharmacol, 1995)

- 記憶形成之相關神經傳遞物質，包括：
  - Acetylcholine
  - Serotonin
  - Dopamine
- 使腦神經突觸後protein kinase之活化而促進蛋白質合成之增加。

記憶形成階程

- 獲得
- 鞏固 & 再鞏固
- 再現
- 遺忘

記憶之形成過程



Graham RB. Physiological- psychology 1990

學習獲得與scopolamine
(Elord et al., Pharmacol Biochem Behav, 1988)

1. 乙醯膽鹼蕈菌類接受器拮抗劑，降低中樞乙醯膽鹼活性。

2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症（Anterograde amnesia）。

益智中藥對藥物誘發學習障礙之作用

中藥名稱	植物學名	改善效果
人參	*Panax ginseng* C.A. MEY	＋＋＋
石菖蒲	*Acorus gramineus* SOLAND.	＋＋
薯蕷	*Dioscorea opposita* THUNB	—
黃連	*Coptis chinensis*	＋
三七	*Panax notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN	＋＋
丹參	*Salvia miltiorrhiza* BGE	—
天麻	*Gastrodia elata* BLUME	＋＋＋
香附	*Cyperus rotundus* L.	—
何首烏	*Polygonum multiflorum* THUNB.	—
補骨脂	*Psoralea corylifolia* L.	—

天麻之藥效研究進展

中華神草話天麻，無根無葉卻有花。

開竅熄風功頗著，化痰益氣效稱佳。

天麻之本草記載

1. 來源：蘭科植物天麻*Gastrodia elata* BLUME 的乾燥塊莖。
2. 名稱：
   1) 神農本草經，原名“赤箭”。
   2) 藥性論，始稱“天麻”。
   3) 藥性論，又稱“定風草”。

天麻之功效

1. 肝風內動之頭痛、頭暈目眩。
2. 其用有四：
   1) 療大人風熱頭痛。
   2) 小兒風癇驚悸。
   3) 諸風麻痺不仁。
   4) 風熱語言不遂。

天麻之現代藥理研究

1. 無急、慢性毒性
2. 鎮靜作用：降低囓齒類動物之運動活性
3. 鎮痛作用
4. 抗痙攣作用：降低兔子痙攣發作次數及電位
5. 擴張腦血管，增加腦血流作用
6. 擴張冠狀動脈作用
7. 擴張週邊血管，降壓作用
8. 抗發炎作用

天麻之現代臨床運用

1. 神經衰弱
2. 眩暈症
3. 癲癇
4. 神經痛

天麻之生長發育

無根、無綠色葉片，須與雙菌共生，才能獲得營養，完成發芽及生長繁殖

- 種子萌發（有性生殖階段）
- 地下球莖生長（無性生殖階段）
- 開花結果

天麻與共生萌發菌

☆共生（symbiosis）

兩種生物需彼此依賴共同生活，而無法獨立生存

一、有性生殖階段

1. 依賴共生萌發菌【紫萁小菇（*Mycena osmundicola* Lange）】提供營養

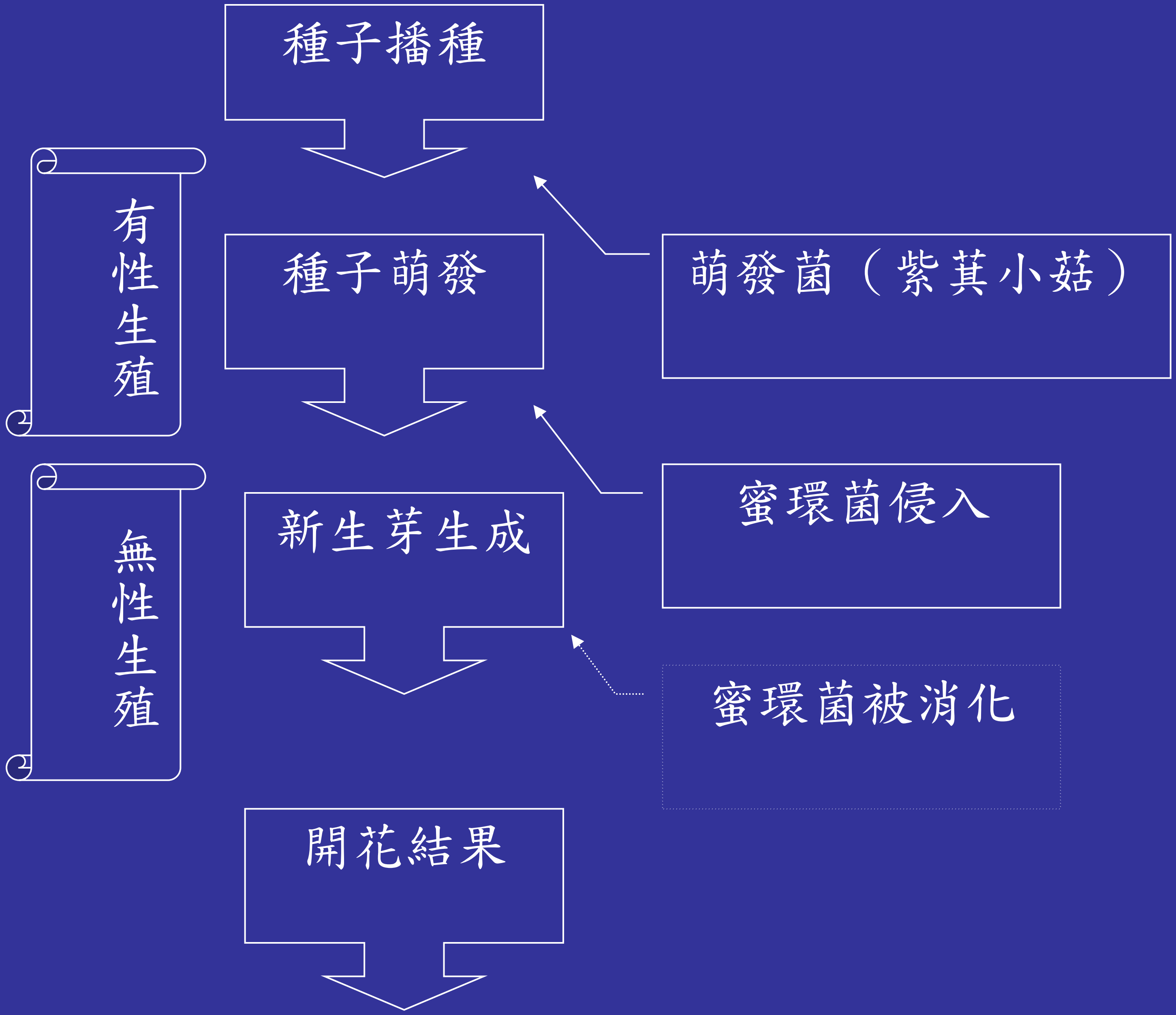
2. 前期：萌發菌（菌絲）侵入播種種子之種皮，萌發菌進行繁殖

3. 後期：侵入之萌發菌被種子之消化細胞分解，以供種子發芽之營養。

天麻與蜜環菌

二、無性生殖階段

1. 與共生菌【蜜環菌（*Armillaria mellea* Quel）】建立共生關係，以生長發育
2. 蜜環菌（菌索）寄生根莖，利用根莖營養，進行生長繁殖
3. 根莖之消化細胞消化菌絲，以供根莖新生芽生長之營養。


種子播種
有性生殖
種子萌發
萌發菌（紫萁小菇）
蜜環菌侵入
無性生殖
新生芽生成
蜜環菌被消化
開花結果

劣品

一般市場常見之劣品，如下：

1. 中空春麻，內以澱粉或馬鈴薯充填

2. 初採之春麻，插入鐵絲、鐵條或鐵釘

⇦⇩天麻

偽品

一般市場常見之偽品，如下：

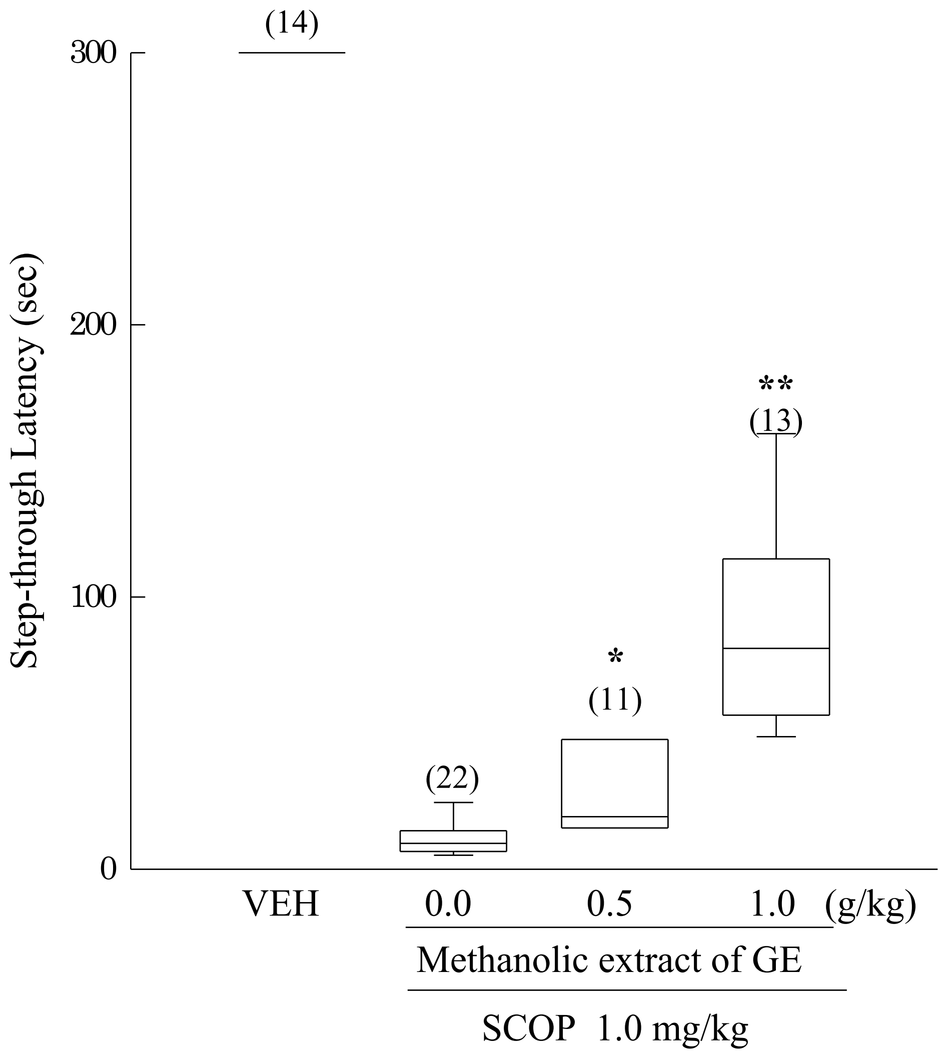
1. 紫茉莉
2. 芭蕉芋
3. 商陸
4. 黃精
5. 馬鈴薯
6. 甘薯

紫茉莉
Mirabilis jajaba

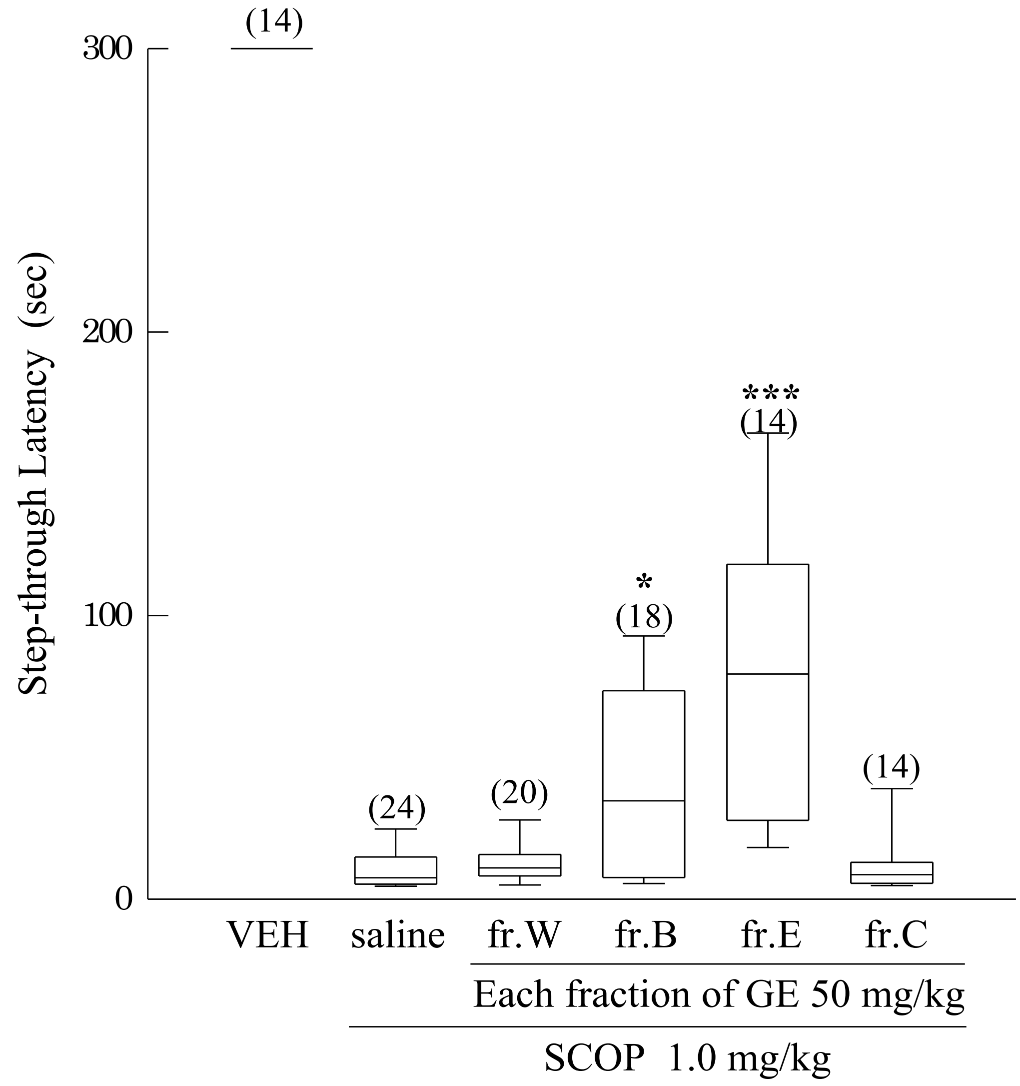
- 紫茉莉科（*Nyctaginaceae*）
- 民間謂每逢煮飯時間即綻開花，故又名煮飯花。
- 根有解熱、利尿、散瘀之效，治胃潰瘍、關節炎。

芭蕉芋
Canna edulis

- 美人蕉科（*Cannaceae*）
- 根有清熱、解毒、利尿之效，治消渴、黃疸、水腫、腳氣。



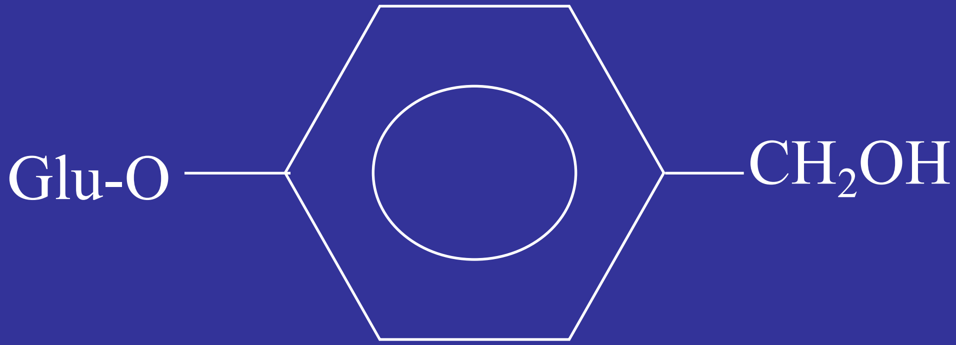
圖一、天麻甲醇粗抽物可延長被SCOP縮短之明室滯留時間。



圖二、天麻中醇粗抽物之正丁醇層及乙酸乙酯層可延長被SCOP縮短之明室滯留時間。

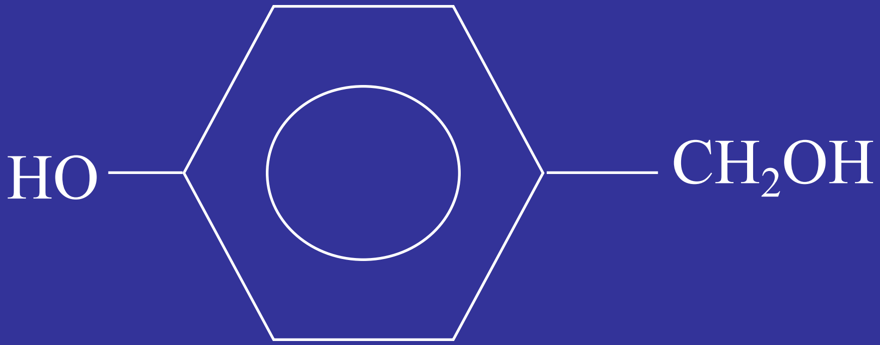
天麻成分分離

1. 天麻苷（gastrodin）：自正丁醇層分離而得
2. 天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol）：自乙酸乙酯層分離而得



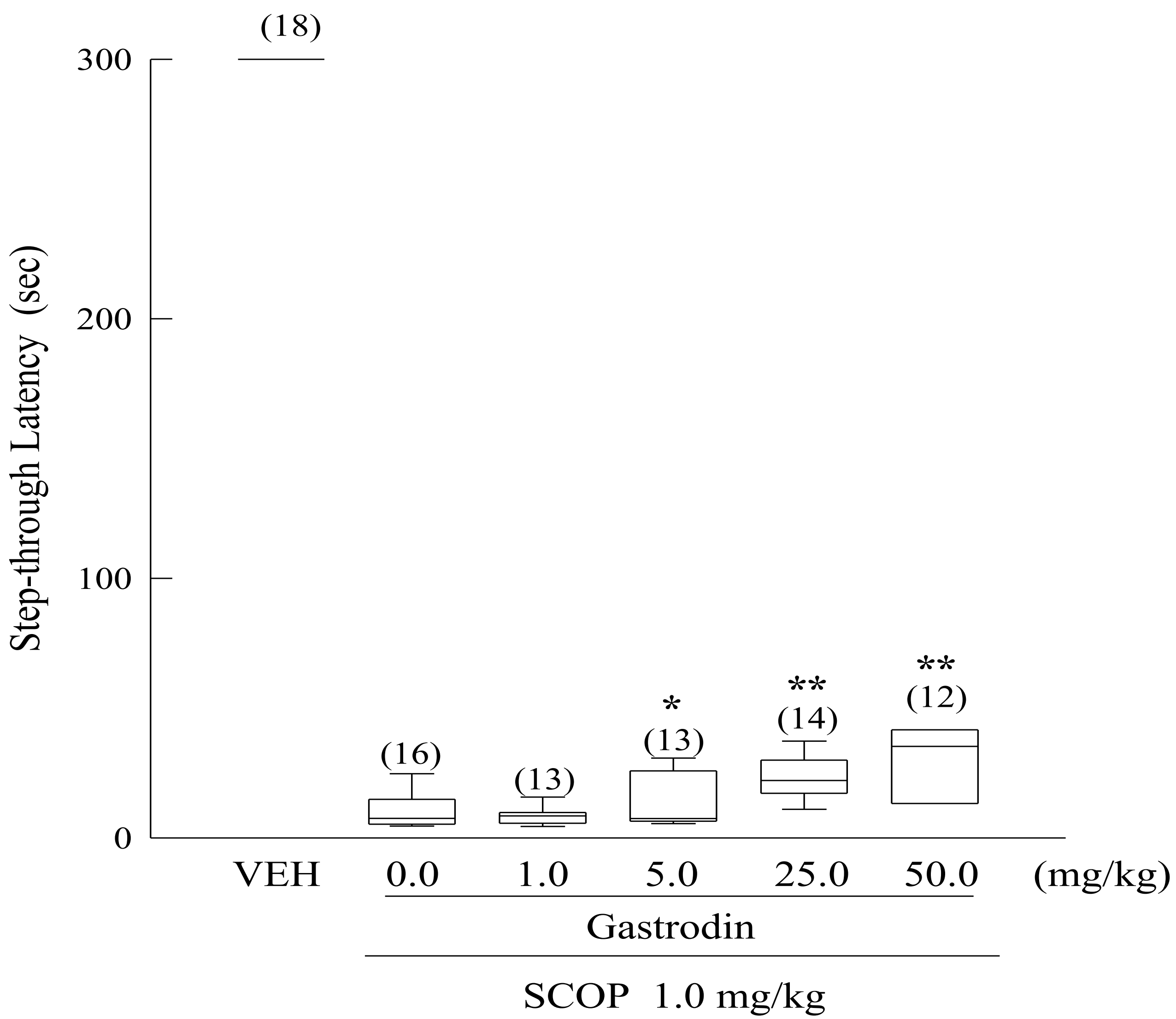
天麻苷

Gastrodin

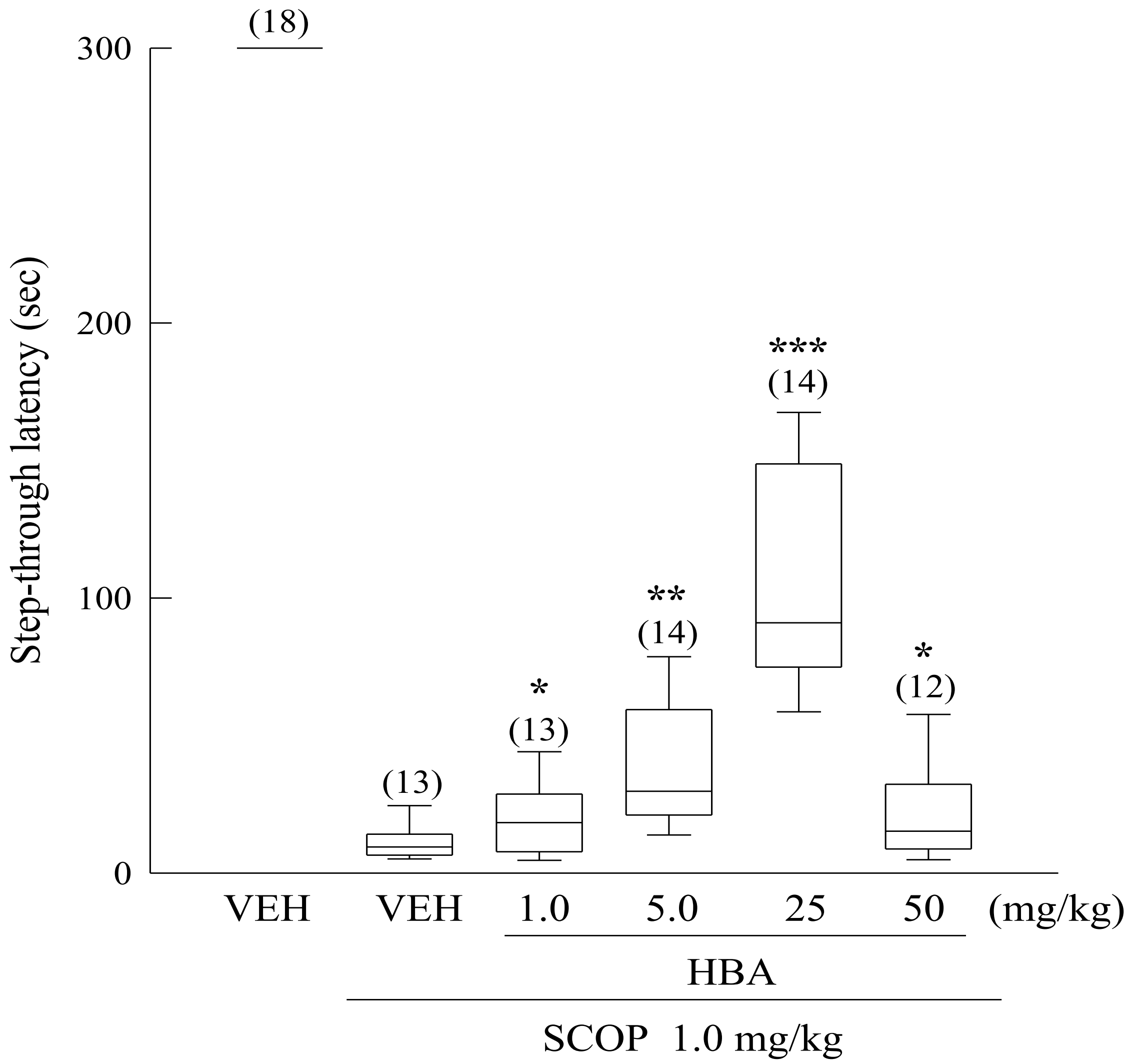


天麻苷元

p-hydroxybenzyl alcohol



圖三、天麻苷可延長被SCOP縮短之明室滯留時間。



圖四、天麻苷元可延長被 SCOP縮短之明室滯留時間。

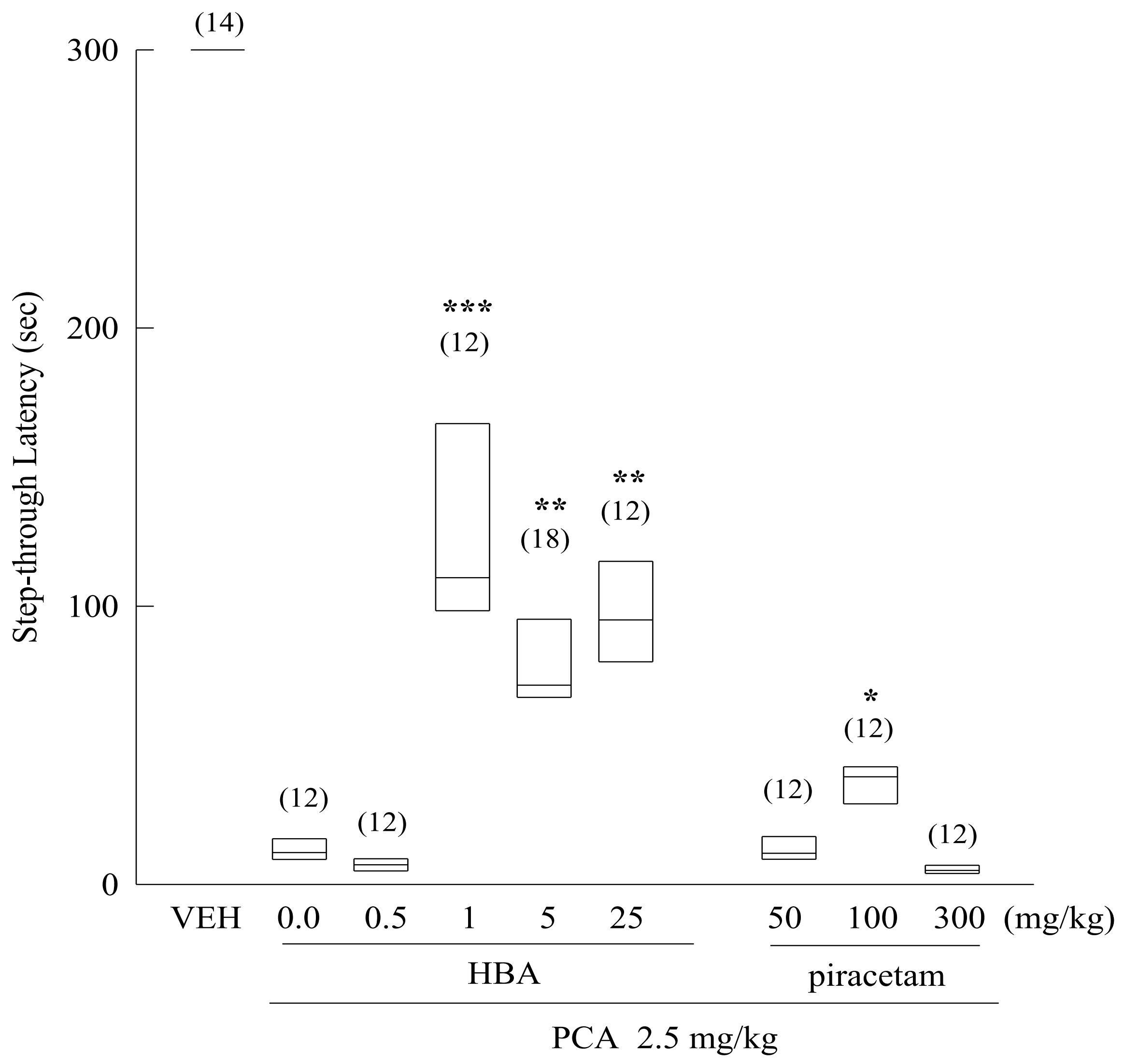
結論

- 天麻改善藥物誘發學習獲得障礙之活性成分為天麻苷（gastrodin）及天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol），以天麻苷元之作用較佳。

學習獲得與*p*-Chloroamphetamine

(Ogren, Brain Res Bull, 1986)

1. 促進血清素釋放劑，增加中樞血清素活性。
2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症。

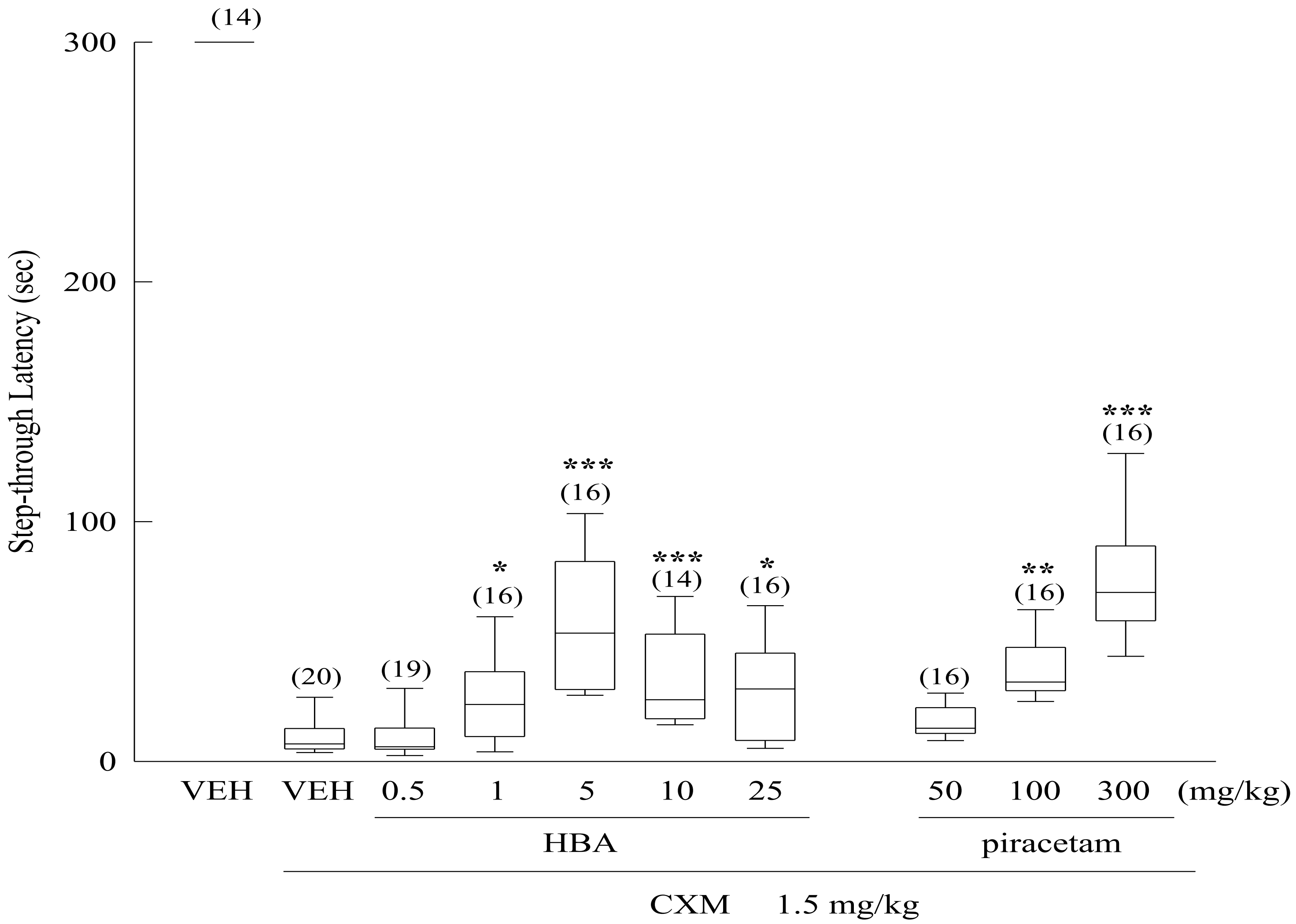


圖五、天麻苷元可延長被 PCA縮短之明室滯留時間，且效果較 piracetam 為佳。

記憶鞏固與cycloheximide

(Davis, Psychology Bulletin, 1984)

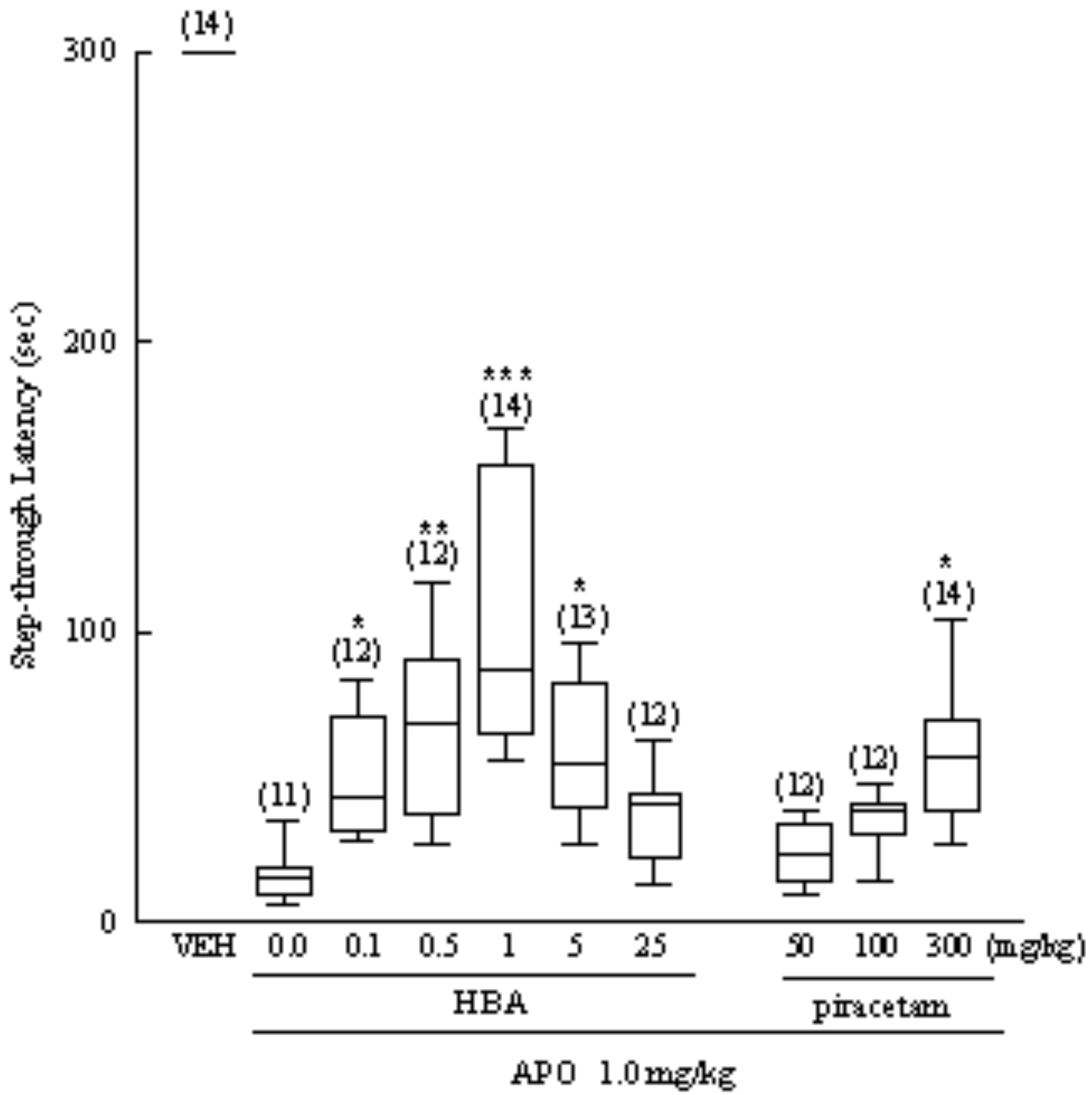
1. 蛋白質合成抑制劑，可抑制mRNA之轉錄過程
2. 約抑制腦內80 %之蛋白質合成
3. 造成記憶鞏固障礙及阻礙長期記憶之形成
4. 誘發退行性健忘（retrograde amnesia）



圖六、天麻苷元可延長被 CXM 縮短之明室滯留時間，且效果較 piracetam 為佳。

記憶再現與Apomorphine
(Ichihara et al., Pharmacol Biochem Behav, 1988)

- ❒ Apomorphine
  - ➢ 低劑量（0.1 mg/kg），屬多巴胺autoreceptor致效劑，可減少多巴胺之釋出並增強鼷鼠之學習操作能力。
  - ➢ 高劑量（1 mg/kg），屬多巴胺突觸後接受器致效劑，使腦內dopaminergic system活化，造成記憶再現阻礙擊退行性健忘（retrograde amnesia）。



圖七、天麻苷元可延長被APO縮短之明室滯留時間，且效果較piracetam為佳。

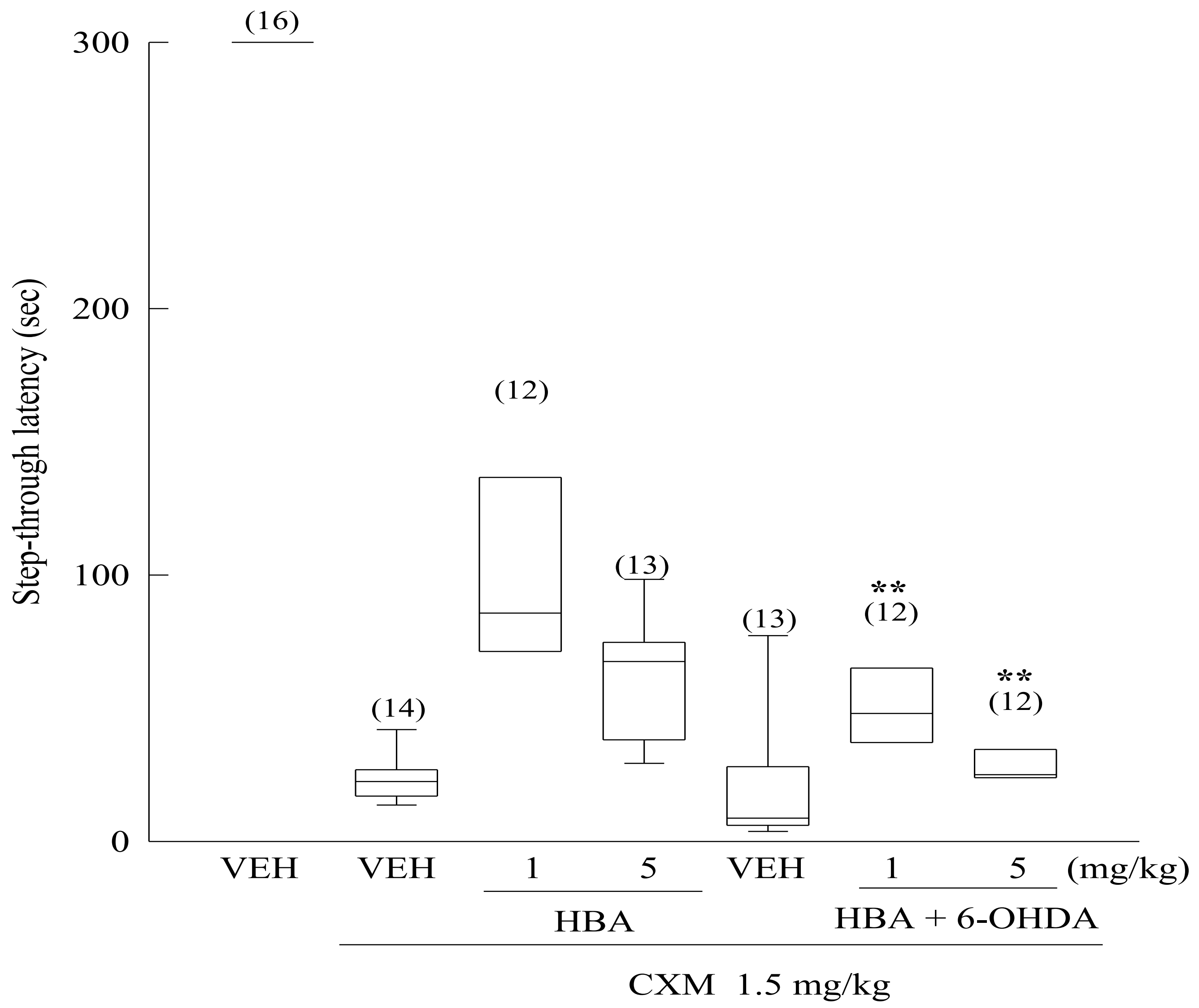
結論

1. 天麻苷元可改善藥物誘發學習獲得障礙、記憶鞏固障礙及記憶再現障礙之作用

2. 天麻苷元之作用較正對照組piracetam為佳。

交感神經系統與學習記憶

- 交感神經截斷（Martinez et al. *Brain Research* 1982）
  1. 神經毒素：6-OHDA（25 mg/kg，i.v.）
  2. 可阻斷智能增進劑之作用
  3. 顯示智能增進劑之作用必須經由活化交感神經系統

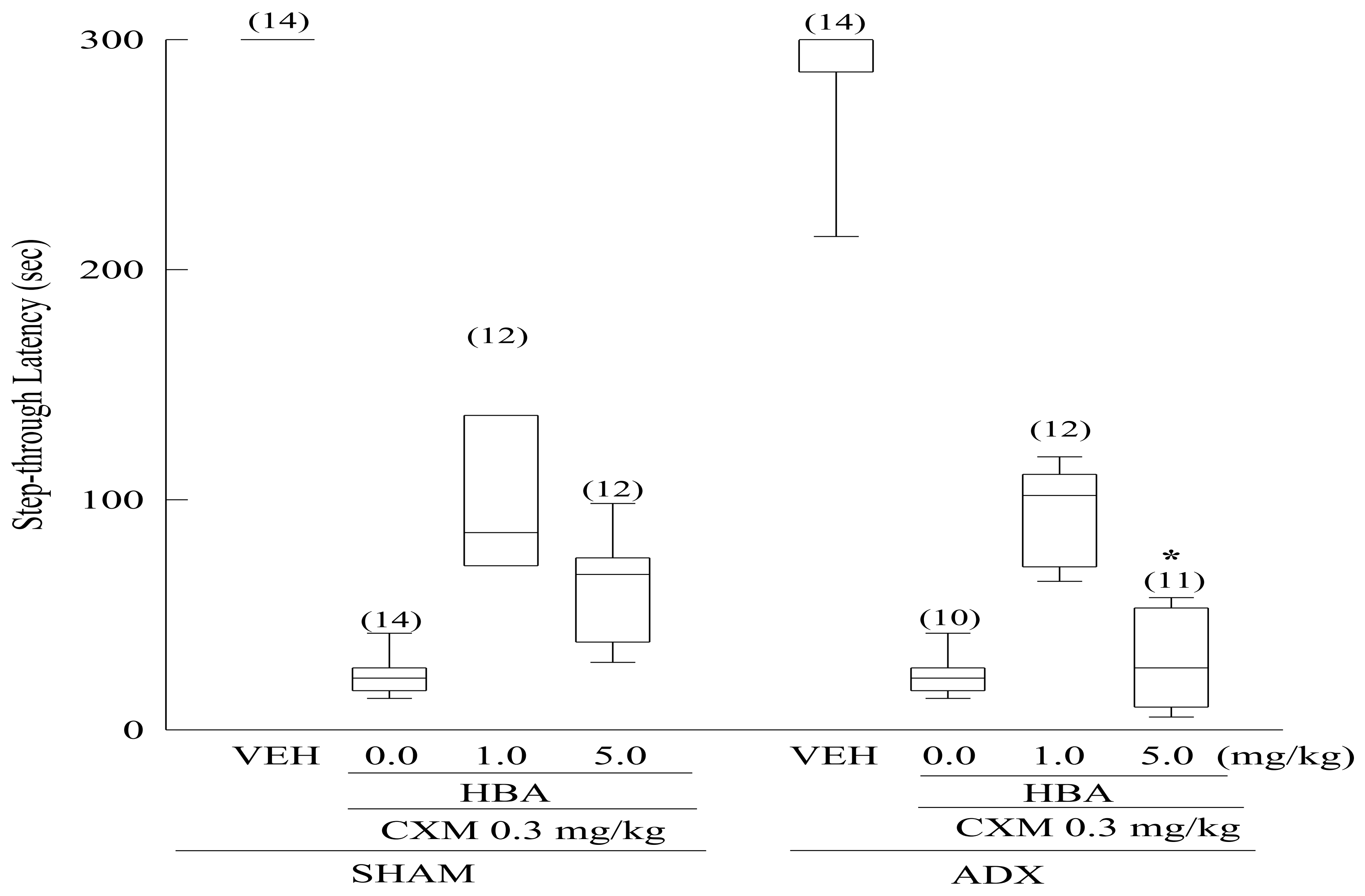


圖九、天麻苷元改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用可被周邊神經毒素 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 所阻斷。

腎上腺切除與學習記憶

- 去除腎上腺（Hall & Gold *Physiol Behav* 1990）

  手術後5至7天，可阻斷智能增進劑之作用；顯示智能增進劑之作用必須經由促進腎上腺機能



圖十、腎上腺切除可阻斷天麻苷元改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用。

結論

- 天麻苷元改善學習記憶障礙之可能作用機制：
  - 活化中樞乙醯膽鹼神經系統及降低中樞血清緊素神經系統
  - 活化周邊神經系統
  - 活化腎上腺機能

智能增進方劑之開發與研究

中國醫藥大學　中國藥學研究所

謝明村

表、人參配伍天麻每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
東莨菪鹼組		17.2±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
人參	0.5	48.8±7.5*
	1	122.5±12.4**
天麻	0.5	26.9±6.7
	1	86.1±13.3**
人參0.5加天麻0.5		187.4±10.2***

益智類漢方

1. 漢藥之臨床用藥特色在於方劑之配伍運用：
   1) 君臣佐使的處方用藥方法。
   2) 七情合和的處方用藥方法。
2. 漢方中有『益智』及『強志』作用之記載
   1) 補氣劑：補中益氣湯
   2) 補血劑：歸脾湯
   3) 補陽劑：天王補心丹
   4) 補陰劑：六味地黃丸

補中益氣湯

1. 組成：黃耆、人參、白朮、炙甘草、當歸、陳皮、升麻、柴胡。
2. 現代藥理：
   1) 對實驗性脾虛證有改善作用。
   2) 抗腫瘤作用。
   3) 增強免疫功能。
   4) 增強精子活動力。
   5) 抗放射線損傷作用。

歸脾湯（濟生方）

1. 組成：白朮、黃耆、茯神、龍眼肉、酸棗仁、人參、木香、炙甘草。
2. 主治：思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡。
3. 現代藥理：
   1) 抗貧血作用。
   2) 免疫增強作用。
   3) 鎮靜作用。

天王補心丹（攝生秘剖）

1. 組成：生地，麥冬、天冬、當歸、五味子、柏子仁、酸棗仁，人參、丹參、玄參、白茯苓、遠志、桔梗。
2. 主治：陰虛血少，心失所養，虛煩少寐。
3. 現代藥理：
   1) 對實驗心肌梗塞有保護作用。
   2) 安神作用。

六味地黃丸

1. 組成：熟地黃，山茱萸、山藥，澤瀉、茯苓、丹皮。
2. 主治：腎陰不足，頭目眩暈，手足心熱。
3. 現代藥理：
   1) 抗腫瘤作用。
   2) 增強機體非特異性抵抗力。（對高溫、缺氧窒息所致死亡有保護作用）
   3) 增強免疫功能。
   4) 對腎結紮型高血壓有顯著降低作用。

表、補益劑每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
東莨菪鹼組		17.2±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	183.6±9.6***
歸脾湯	0.1	18.3±2.3
	1	47.8±4.0**
天王補心丹	0.1	78.6±5.1**
	1	184.7±17.8***
六味地黃丸	0.1	36.8±4.2*
	1	142.5±13.5***

表、補益劑每天一次連續給藥一週對cycloheximide 誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
Cycloheximide 組		13.2±0.6
Cycloheximide 組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	66.6±1.1**
歸脾湯	0.1	101.4±3.8***
	1	198.8±2.5***
天王補心丹	0.1	75.8±5.7**
	1	162.7±15.9***
六味地黃丸	0.1	58.6±8.7**
	1	136.9±10.8***

結　論

1. 中藥之運用極致在方劑配伍：補益類中藥以天麻及人參對於進行性健忘症之預防效果較佳，且當兩者配伍使用效果更佳。
2. 不同補益劑有其不同之適用範圍：
   1) 補中益氣湯預防進行性健忘效果較佳。
   2) 歸脾湯及加味歸脾湯預防退行性健忘效果較佳。
   3) 天王補心丹及六味地黃丸對上述兩類健忘症均有明顯之預防效果。

總 結

方劑名	記憶過程	健忘症預防效果
補中益氣湯	學習獲得	進行性健忘
歸脾湯	記憶鞏固	退行性健忘
天王補心丹	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘
六味地黃丸	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘

智能增進方劑共同組成
—當歸之研究

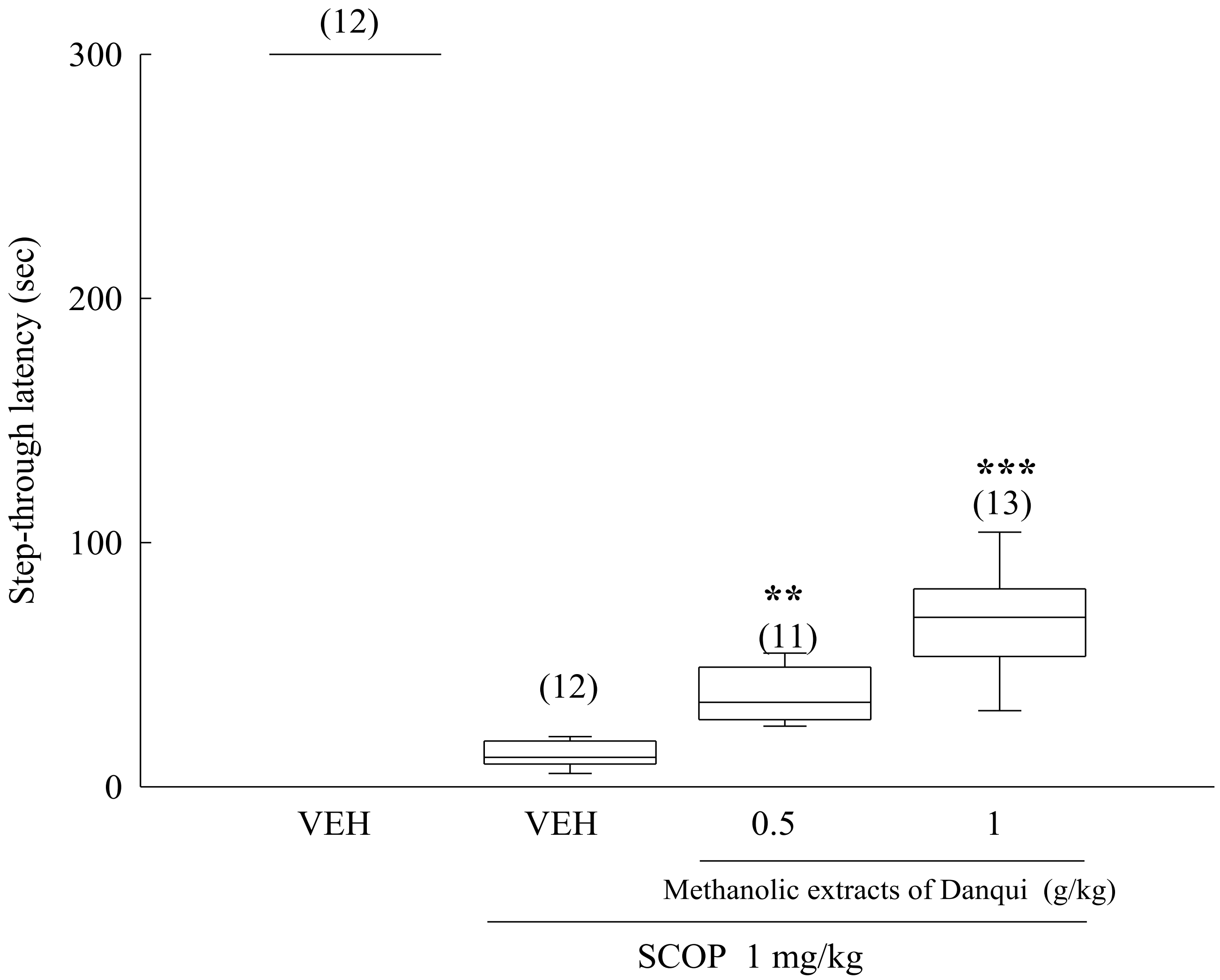
中國醫藥大學　中國藥學研究所

謝明村

智能增進方劑

- 智能增進方劑
  1. 共同組成有當歸及黃耆
  2. 加味歸脾湯之智能增進作用強於歸脾湯
     - 加味歸脾湯，即歸脾湯組成，另添加當歸及遠志
     - 當歸加遠志亦具增強記憶之作用

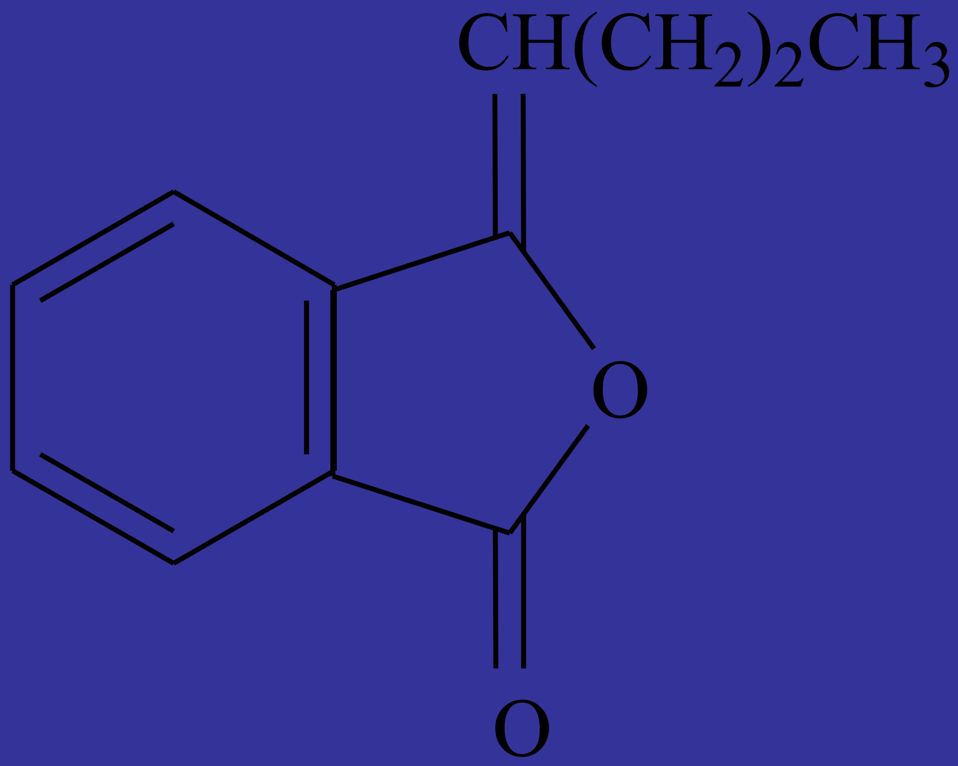
（謝明村等，中國醫藥學院雜誌，1994、1997）



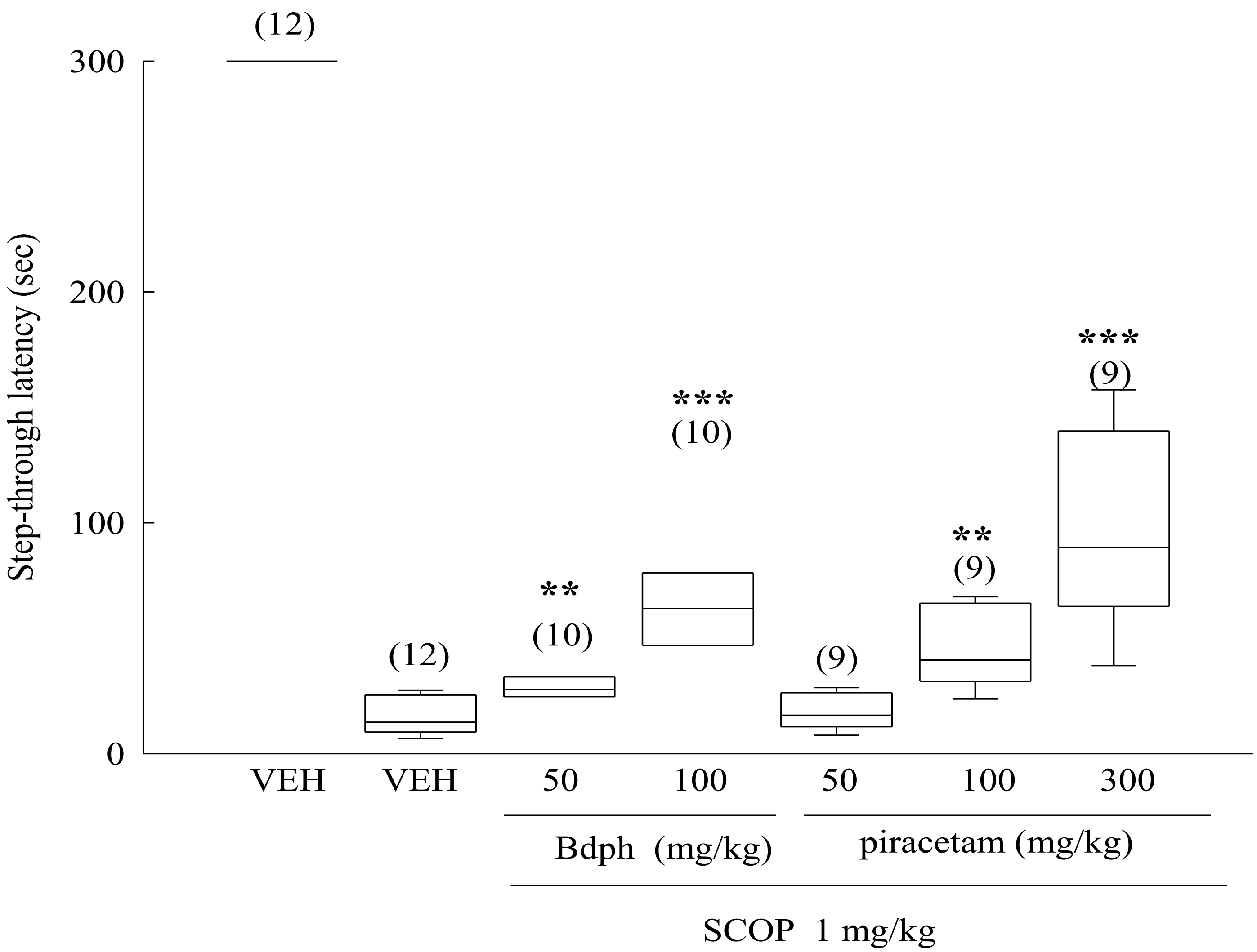
(12)
300
200
100
0
Step-through latency (sec)
***
(13)
**
(11)
(12)
VEH
VEH
0.5
1
Methanolic extracts of Danqui (g/kg)
SCOP 1 mg/kg

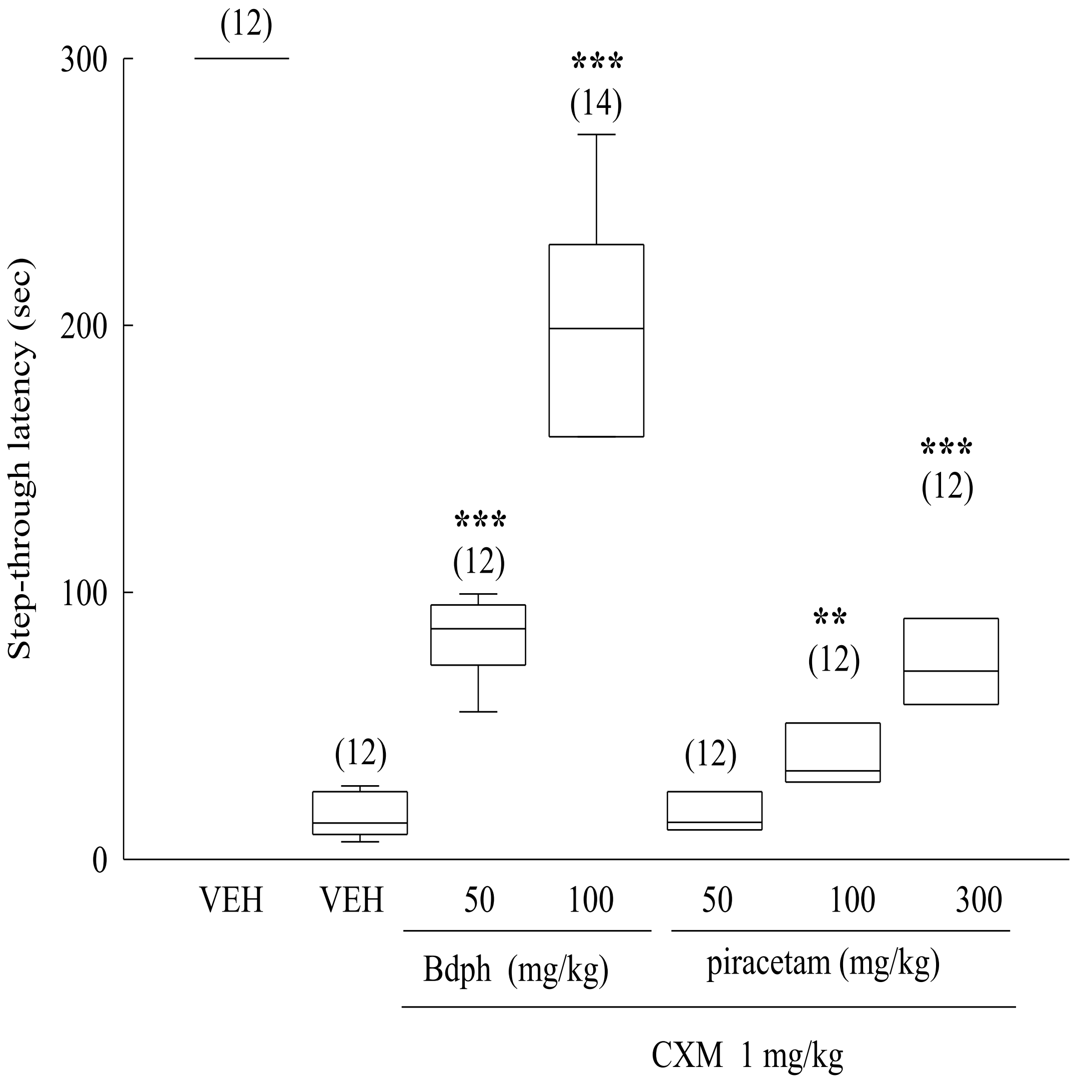
n-Butylidenephthalide（Bdph）

1. 約佔當歸總成分之0.09-0.15%
2. 藥理活性 (Ko *et al*., 1994-1998)
   1) 改善腦部血液循環
   2) 增加腦血流量及抗氧化
   3) 清除自由基
   4) 抗痙攣作用



n-Butylidenephthalide 結構式


(12)
300
200
100
0
Step-through latency (sec)
***
(10)
***
(9)
**
(9)
**
(10)
(12)
(9)
VEH
VEH
50
100
50
100
300
Bdph (mg/kg)
piracetam (mg/kg)
SCOP 1 mg/kg



Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
***
(14)
***
(12)
(12)
***
(12)
**
(12)
(12)
VEH
VEH
50
100
50
100
300
Bdph (mg/kg)
piracetam (mg/kg)
CXM 1 mg/kg

結 論

- *n*-Butylidenephthalide 為當歸改善學習記憶之油溶性活性成分，可增加學習獲得及記憶鞏固能力。

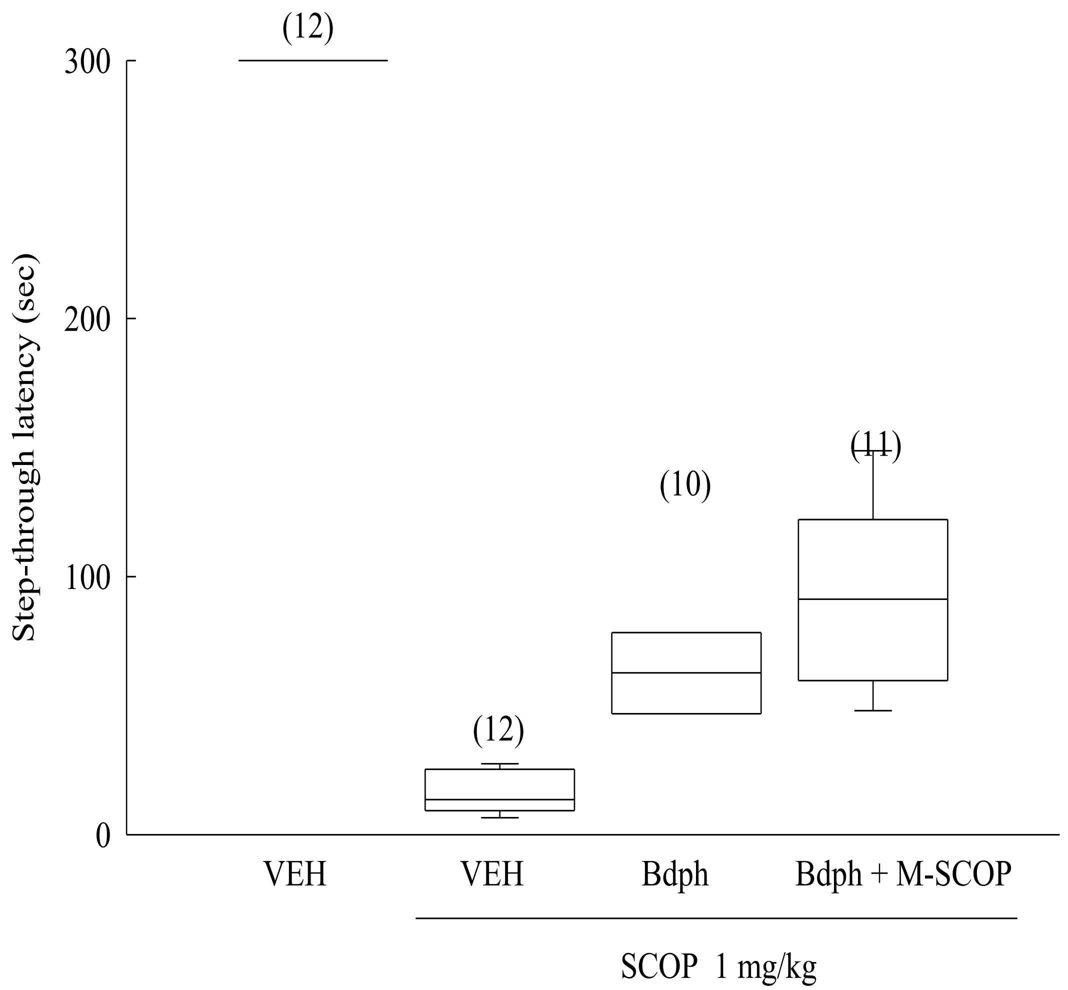
週邊或中樞機制探討

一. Scopolamine methylbromide (M-SCOP)

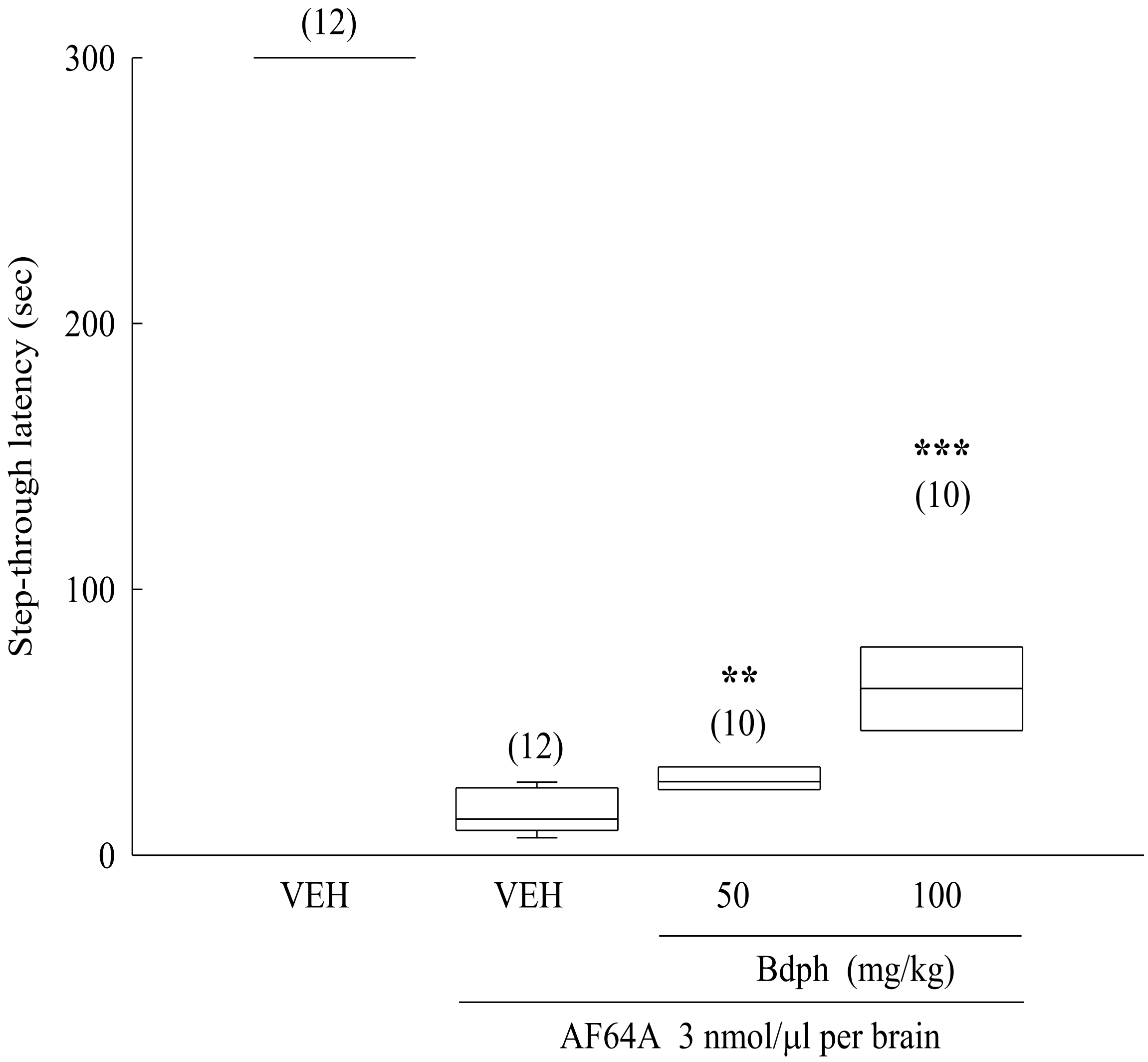
1. 週邊乙醯膽鹼拮抗劑，可降低週邊乙醯膽鹼神經活性
2. 可阻斷智能增進劑之作用

二. AF64 A

1. 中樞乙醯膽鹼神經毒素，可降低中樞乙醯膽鹼神經活性
2. 可造成學習操作能力之障礙


Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
(12)
(10)
(11)
VEH
VEH
Bdph
Bdph + M-SCOP
SCOP 1 mg/kg

圖十 … 善


(12)
300
200
100
0
Step-through latency (sec)
***
(10)
**
(10)
(12)
VEH
VEH
50
100
Bdph (mg/kg)
AF64A 3 nmol/µl per brain

結　論

- *n*-Butylidenephthalide對中樞乙醯膽鹼神經毒素誘發學習障礙具改善作用，另週邊拮抗劑無法阻斷其改善誘發學習記憶障礙作用；其可能作用機制

1. 與增加中樞乙醯膽鹼神經活性有關
2. 與週邊乙醯膽鹼神經活性無關

總　結

一. 天麻及當歸均具改善藥物誘發學習記憶障礙之作用，天麻成分天麻苷元及及當歸成分 *n*-butylidenephthalide亦具改善作用；天麻苷元作用優於piracetam及*n*-butylidenephthalide。

二. 天麻苷元作用機制與 piracetam 及 *n*-butylidenephthalide不同，與活化中樞暨週邊系統有關；而*n*-butylidenephthalide則僅與活化中樞乙醯膽鹼神經系統有關。

天麻苷元與butylidenephthalide之比較

		天麻苷元	butylidenephthalide
學習獲得障礙	SCOP	+++	++
	PCA	++	-
記憶鞏固障礙 CXM		++	++
記憶再現障礙 APO		++	-
中樞機制		++ 改善中樞神經毒素誘發之學習障礙	++ 改善中樞神經毒素誘發之學習障礙
週邊機制		++ 可因腎上腺或交感神經截斷所阻斷	- 週邊拮抗劑無法阻斷其作用

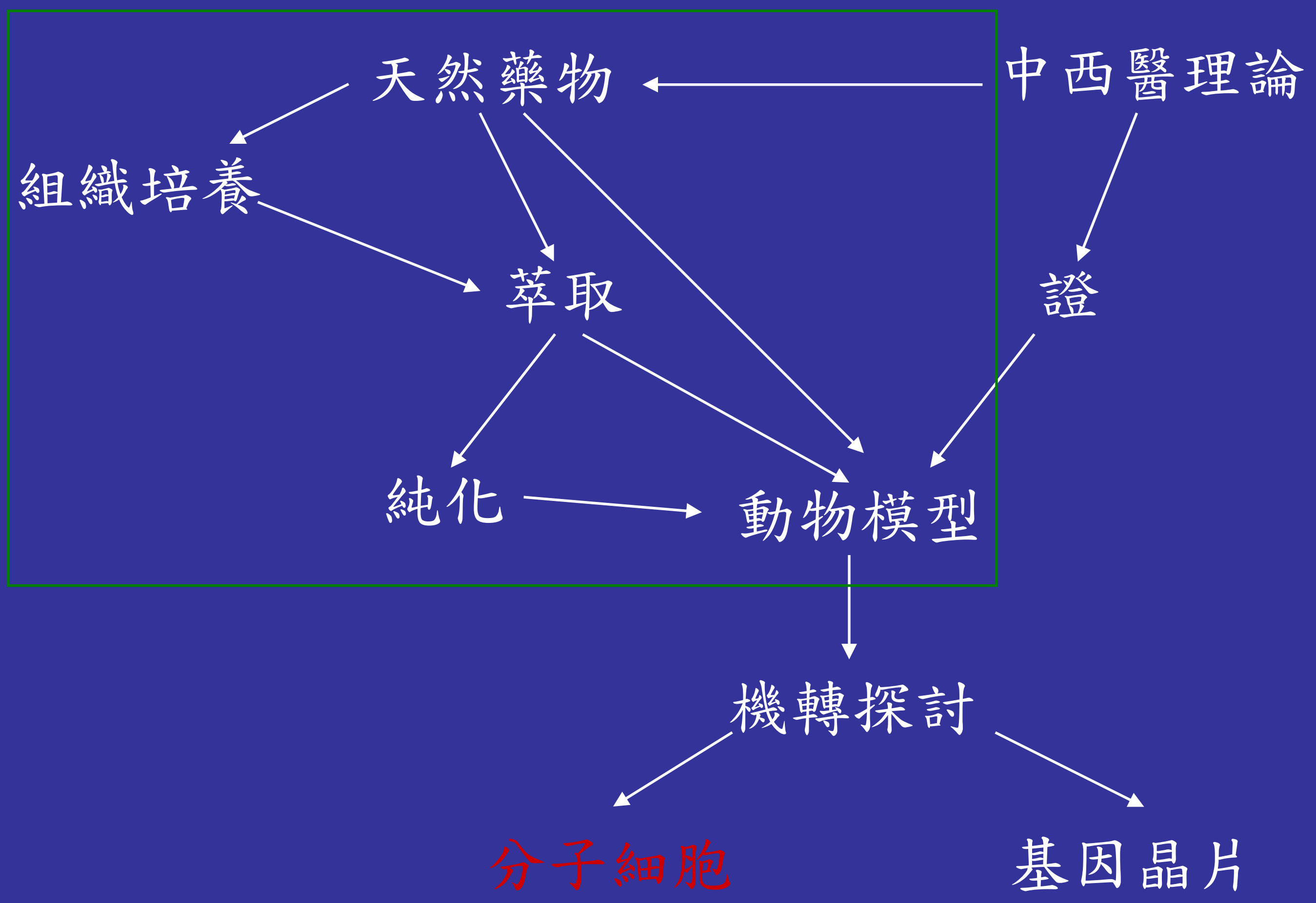
++、+++：具改善作用

- ：不具改善作用

中藥對神經細胞凋亡之分子機制研究

研究生：蔡汎修

中藥藥理研究發展



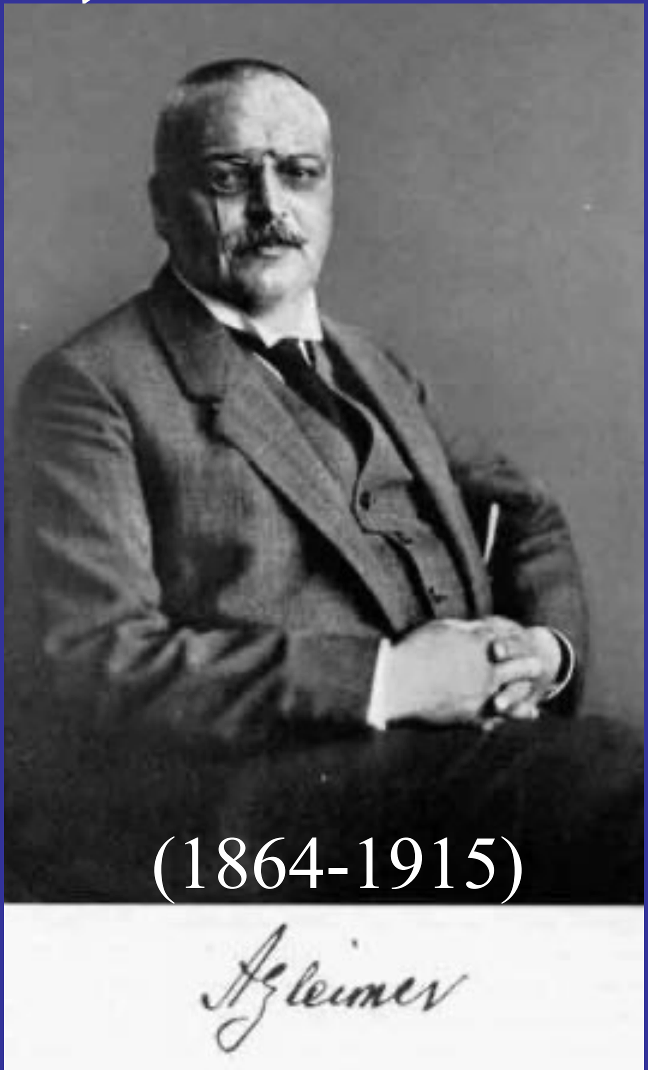
中藥的藥理研究

- 單味中藥的研究1982-1992年，年均發表500餘篇，占年全部中藥藥理研究論文總數的83.5%；1992年以來，年均260篇左右。
- 研究物逐步集中，十多年前重點為溫裏藥、理氣藥、止咳化痰藥，近幾年對補益藥和活血化瘀藥的藥理研究論文大幅度上升，其次為清熱、瀉下藥。
- 有效成分為單味中藥藥理研究的主要指標。研究涉及主要包括皂苷、多糖、總黃酮、生物鹼等。

中藥的藥理研究主要領域

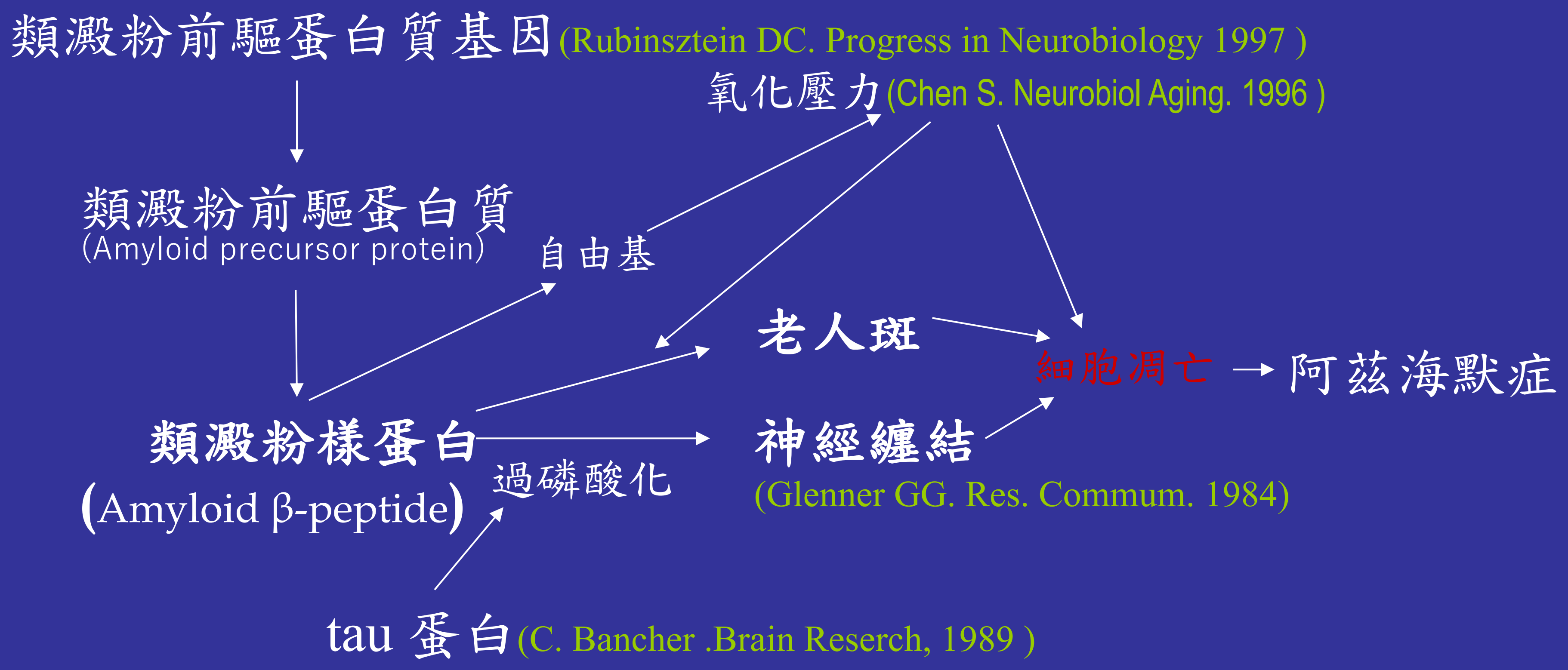
- 由心腦血管系統疾病、抗菌消炎、解熱作用的藥物，轉向補益藥及心腦血管疾病、胃腸疾病、免疫性疾病和益智防衰的研究。
- 探討藥效學為本，目前已開始向作用機制、方劑組成、配伍規律等多方位發展，在藥效的研究上，也由過去單一指標向多指標研究發展。

發現 Alzheimer's disease



- 1906年：德國神經學家 Alois Alzheimer
  - →失智婦女的腦部切片
  - – 神經纖維纏結（neurofibrillary tangle）
    - Tau protein
  - – 老年斑（senile plaque）
    - ß-amyloid

Alzheimer's disease 致病機轉



Amyloid β-peptide (Aβ)

- From amyloid precursor protein
- 39-43 peptides
- One of Alzheimer's disease inducer
- Compose senile plaque(老人斑)

Amyloid β-peptide 神經毒性

氧化壓力 (Xiao XQ. Journal of Neuroscience Research. 2000)

↓

細胞凋亡 (Guo Q. Journal of Neuroscience Research. 1999)

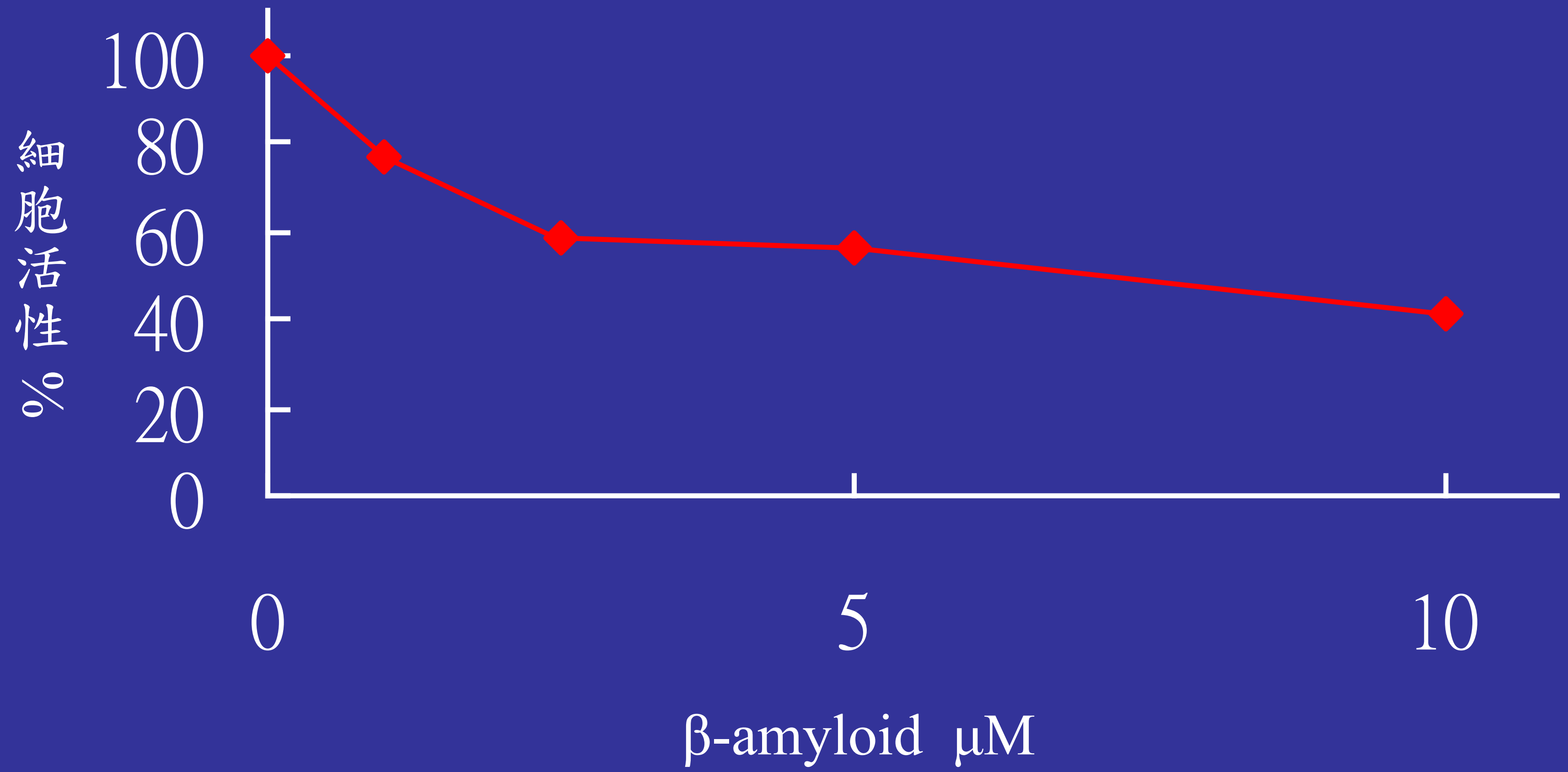
↓

學習記憶障礙(Flood JF. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1991)

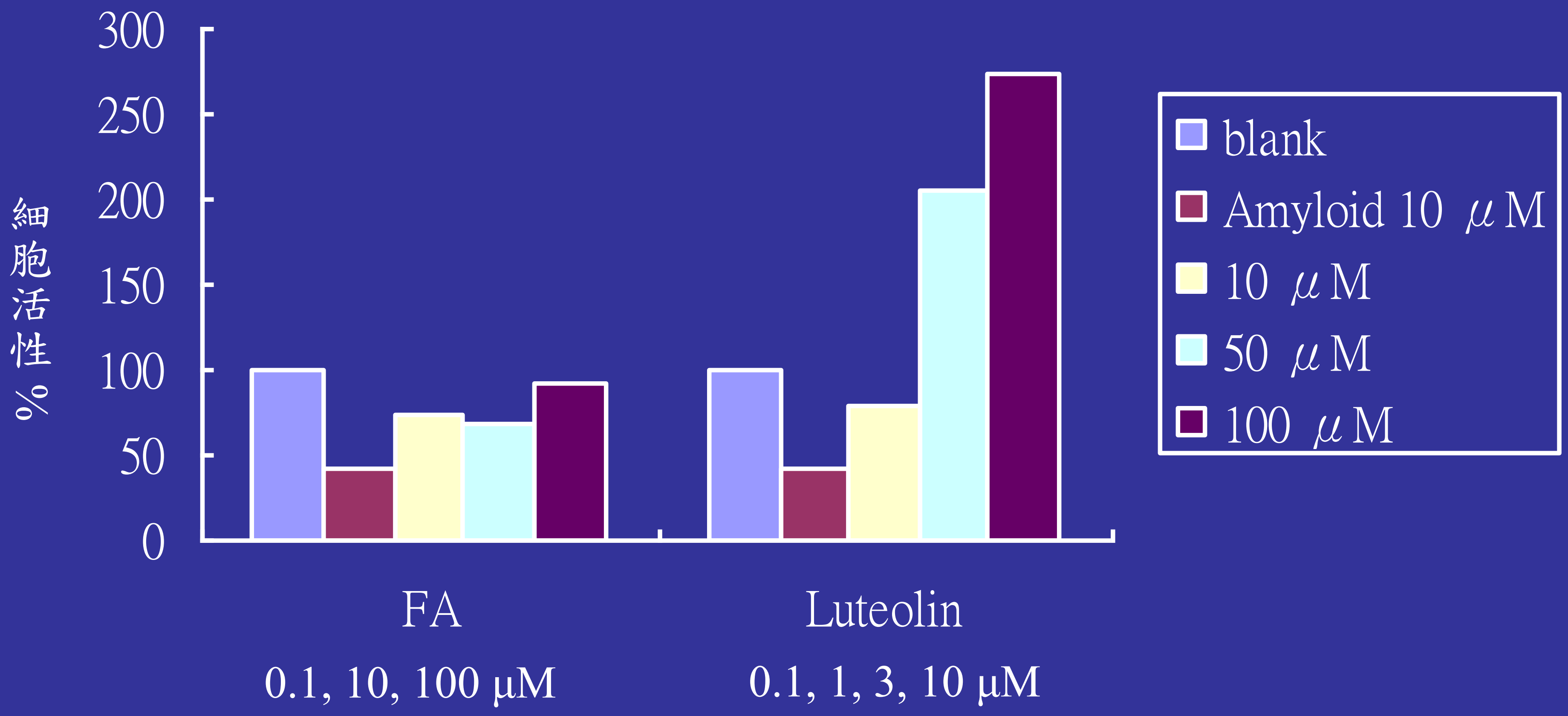
Alzheimer's disease 實驗模式

- In vivo
  - 先天性老人痴呆鼠 (SAM-P)
  - Amyloid β-peptide誘導
  - 基因轉殖鼠
- In vitro
  - Amyloid β-peptide
  - hyperphosphorylated tau

實驗結果



實驗結果



細胞活性 %
300
250
200
150
100
50
0
blank
Amyloid 10 μM
10 μM
50 μM
100 μM
FA
0.1, 10, 100 μM
Luteolin
0.1, 1, 3, 10 μM

茶葉對大鼠腦缺血引發記憶損傷改善作用之研究

研究生：吳國任

茶主要成分比較

	新鮮葉（mg/g）	綠茶（mg/g）	烏龍茶（mg/g）	紅茶（mg/g）
EGCG	14.20	**59.03**	**65.15**	1.31
Caffeine	41.36	47.5	49.14	49.79

林雍陞, 2001, 國立臺灣大學,生物化學暨分子生物學研究所, 碩士論文

茶葉之製造

- 綠茶：

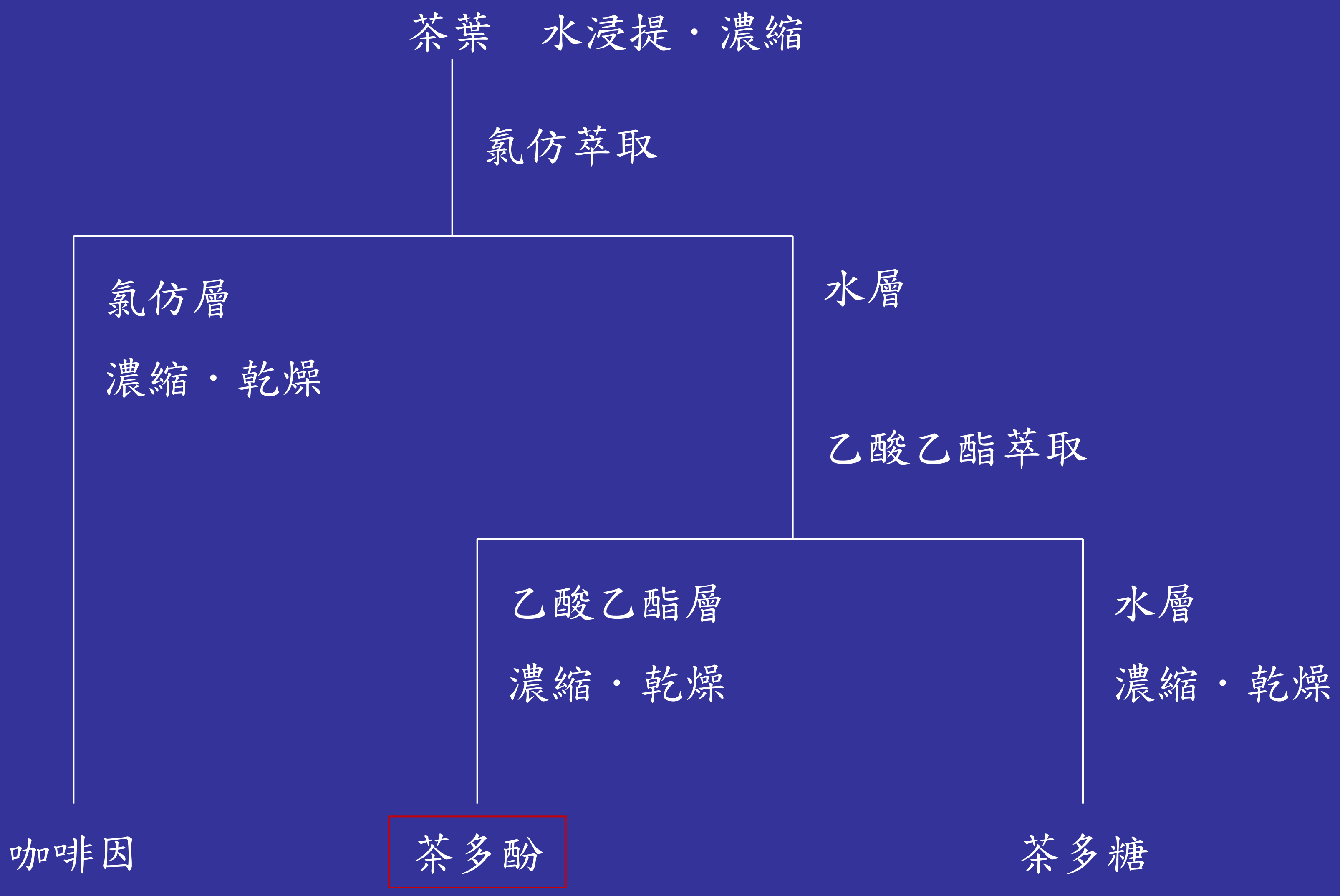
  炒菁 → 揉捻 → 乾燥 → 成品

- 烏龍茶：

  日光萎凋 → 室內萎凋及攪拌 → 炒菁 → 初乾 → 揉捻 → 團揉整型 → 乾燥及焙火 → 成品

- 紅茶：

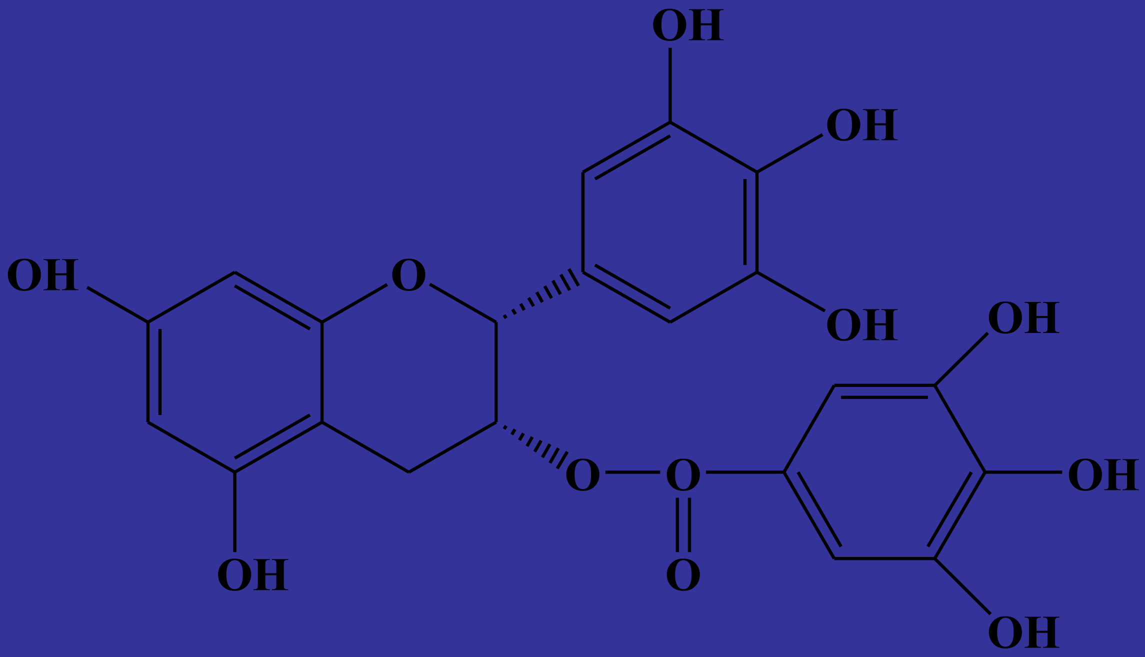
  日光萎凋 → 室內萎凋及攪拌 → 揉捻 → 發酵 → 乾燥 → 成品



茶多糖的提取及其藥理作用研究概況 中草藥 2000年07期

()-Epigallocatechin gallate

EGCG 是茶葉茶多酚的主要成分，因其化學結構式帶有兩個triphenolic group ，因此具有很強之抗氧化作用



Matsuo N, et al. Allergy 1997

茶葉水抽物

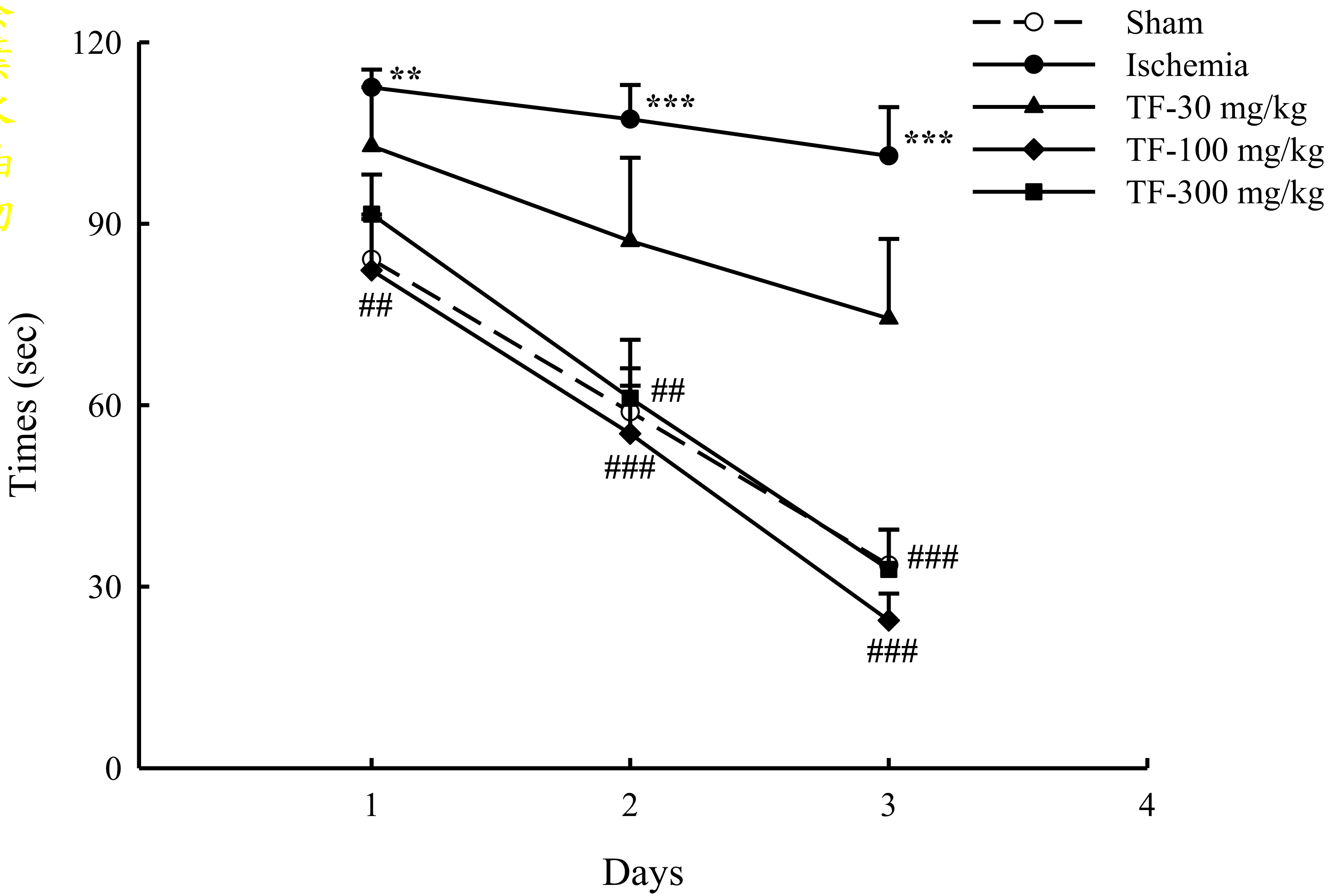


Fig.1 Effects of Theae Folium (TF, 30、100、300 mg/kg) on total swimming time on the hidden platform of water maze in ischemic rats.

茶多酚

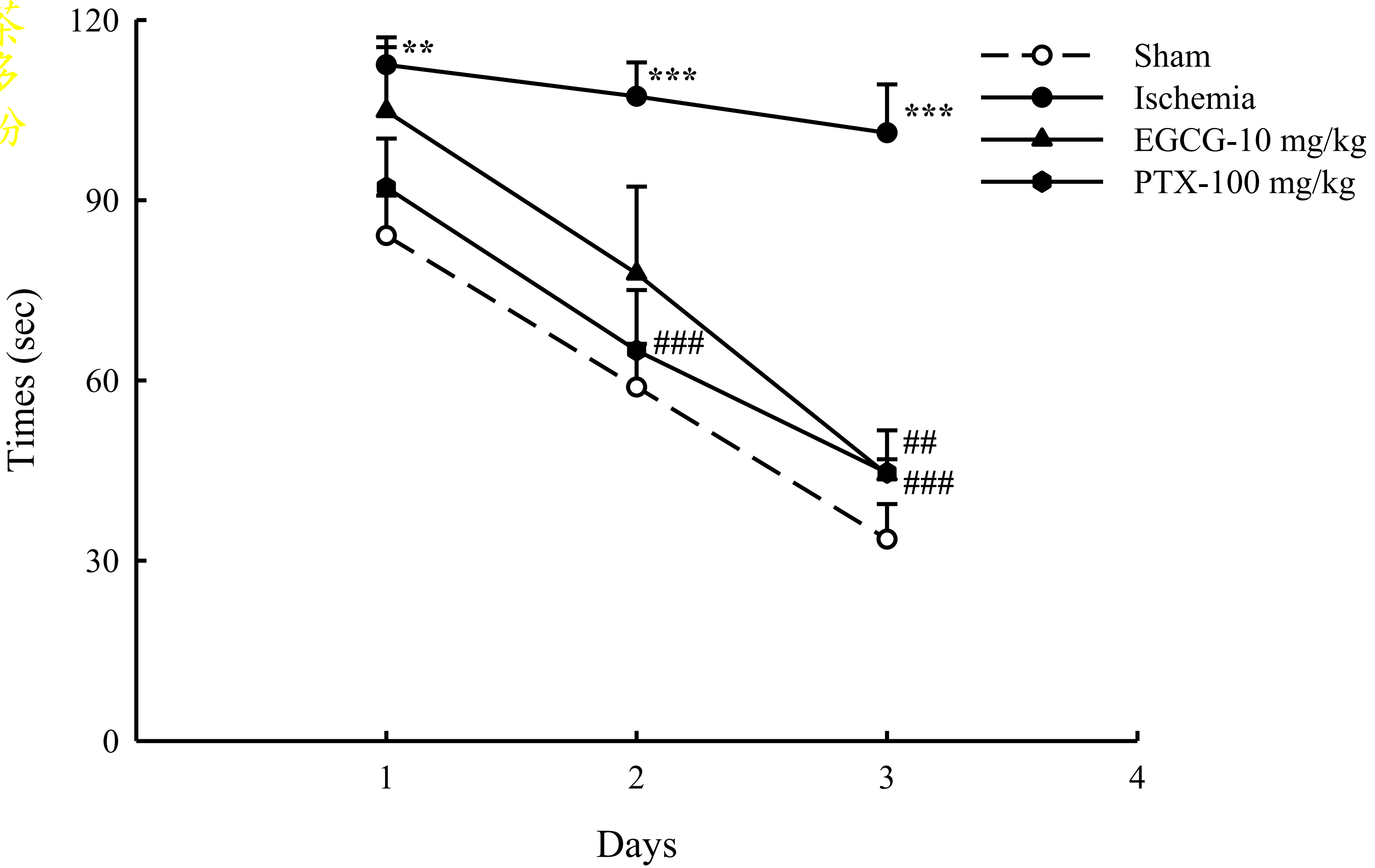


Fig.7 Effects of ()-epigallocatechin gallate (EGCG, 10 mg/kg) and pentoxifylline (PTX, 100 mg/kg) on total swimming time on the hidden platform of water maze in ischemic rats.

結論

1. 茶葉粗抽物100、300 mg/kg 可改善腦缺血造成大鼠空間操作之障礙
2. EGCG 可改善腦缺血造成大鼠空間操作障礙之現象

現有研究成果〈1〉

- 發現下列中藥及其活性成分具智能增強作用
  - 天麻 ⇨ *p*-hydroxybenzyl alcohol
  - 人參 ⇨ Rb_1, Re & Rg
  - 葛根 ⇨ puerarin
  - 當歸 ⇨ butylidenephthalide & ferulic acid
  - 地黃 ⇨ catalpol
  - 補骨脂 ⇨ psoralen
  - 五味子、牛膝、何首烏
  - 茶葉 ⇨ ()-epigallocatechin gallate

現有研究成果〈2〉

- 發現下列中藥方劑具智能增強作用
  - 六味地黃丸
  - 補中益氣湯
  - 歸脾湯
  - 天王補心丹
  - 定志丸

結論

1. 從中藥材研發到中藥產品的過程，都需要有標準品以管制其一致性之品質，確保藥效。
2. 亞太中藥標準品供應中心，期盼建立成功。以達成中藥材品質一致性，療效確實及用藥安全。
3. 為台灣中藥之教學、研發，及產業發展，開創歷史性之奇蹟。